ZUR KLINISCHEN DIAGNOSTIK DES DIABETES INSIPIDUS

FRIEDEMANN HIRSCH

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0073

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

komm. Direktor: Professor Dr. M.M. Forell

ZUR KLINISCHEN DIAGNOSTIK DES DIABETES INSIPIDUS*)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedemann Hirsch

aus

Marktoberdorf

1971

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Herrn Privatdozent Dr. med. P.C. SCRIBA möchte ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die er dieser Arbeit zuteil werden ließ, herzlich danken.

In gleicher Weise bin ich den Herren Dr.med.F.KLUGE, Dr.med.S.ASCHER, Dr.med.O.A.MÜLLER und Dr.med.R.FAHLBUSCH für ihre Hilfe zu Dank verpflichtet, sowie nicht zuletzt Frl.R.FRÖHLICH für ihre technische Unterstützung und Frl.F.HAAG für die Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz. Dr. med. P.C. Scriba
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. M. Forell
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	VI
Einleitung	1
Methoden und Vorversuche	5
I: Osmolalimetrie	5
II: Durstversuch	6
III: Carter-Robbins-Test	9
IV: Osmotische Diurese	12
Ergebnisse und Diskussion	19
I: Urin- und Serumosmolalitätsmessungen während der ersten Tage nach Hypophysektomie	19
II: Durstversuch	25
1: Normalpersonen	25
2: Hypophysektomierte Patienten	28
a, ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom	28
b, mit polyurisch-polydiptischem Syndrom	30
3: Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom (keine Hypophysektomie)	31
4: Verkürzte Durstversuche	33
III: Carter-Robbins-Test	36
1: Normalpersonen	36
2: Hypophysektomierte Patienten	39
a, ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom	39
b, mit polyurisch-polydiptischem Syndrom	41
3: Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom (keine Hypophysektomie)	42
IV: Osmotische Diurese	43
1: Normalpersonen	43
2: Hypophysektomierte Patienten	46
3: Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom (keine Hypophysektomie)	49
4: PAH- und Inulinclearance, Serumosmolalität und Elektrolyte während der osmotischen Diurese	53

Seite

V: Vergleich der drei verwendeten Untersuchungsmethoden 54
1: Durstversuch gegenüber Carter-Robbins-Test 54
2: Durstversuch gegenüber osmotischer Diurese 54
3: Vergleich der drei Methoden und Vorschlag für das diagnostische Vorgehen bei einem polyurisch-polydiptischen Syndrom 56

Zusammenfassung 59

Literaturverzeichnis 61

Lebenslauf 71

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADH	=	Antidiuretisches Hormon
AMP	=	Adenosinmonophosphat
ATP	=	Adenosintriphosphat
b	=	Regressionskoeffizient
c	=	Konzentration
C_{H_2O}	=	freie Wasserclearance
C_{In}	=	Inulinclearance
C_{osm}	=	osmolale Clearance
C_{PAH}	=	Paraaminohippuratclearance
D.i.	=	Diabetes insipidus
Δt	=	Gefrierpunktserniedrigung
E	=	Einheit
Ex	=	Extinktion
g	=	Gramm
GF	=	Glomerulumfiltrat
Hkt	=	Hämatokrit
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
kg	=	Kilogramm
KG	=	Körpergewicht
l	=	Liter
mE	=	Millieinheit
µE	=	Mikroeinheit
min	=	Minute
ml	=	Milliliter
mOsm	=	Milliosmol
n	=	normal
N	=	Anzahl der Versuchspersonen
NNR	=	Nebennierenrinde
Osm	=	Osmol
r	=	Korrelationskoeffizient
s	=	Standardabweichung
S_{osm}	=	Serumosmolalität
$T^{C}_{H_2O}$	=	tubulare Rückdiffusionskapazität
$Tm^{C}_{H_2O}$	=	maximale tubuläre Rückdiffusionskapazität
U/min	=	Umdrehungen pro Minute
U_{osm}	=	Urinosmolalität
V_{min}	=	Urinminutenvolumen
$\bar{x}$	=	Mittelwert

EINLEITUNG

Das Krankheitsbild des Diabetes insipidus ist, bedingt durch die eindrucksvollen klinischen Symptome der überschießenden Ausscheidung eines hellen, geschmacklosen Urins und den dadurch hervorgerufenen, ständig bestehenden, unstillbaren Durst, seit langem bekannt. Erst 1912 jedoch erkannte E. FRANK den Zusammenhang zwischen Diabetes insipidus und Hypophysen- und Hypothalamusschädigung (1). 1913 konnten van den VELDEN (2) und FARINI (3) erstmals, unabhängig voneinander, die Wirksamkeit von Hypophysenhinterlappenextrakten auf den Wasser-Salz-Haushalt beweisen. Der Nachweis der sekretorischen Aktivität der nuclei supraoptici et paraventriculares des Hypothalamus durch SCHARRER und GAUPP (4,5,6) und die Entdeckung des tractus supraoptico-hypophyseus durch GREVING (7) und PINES (8) führten schließlich zum Begriff der Neurosekretion, der durch BARGMANN und Mitarbeiter (9,10,11,12) noch genauer analysiert werden konnte. Danach wird das antidiuretische Hormon in den beiden genannten Kerngruppen des Hypothalamus gebildet und gelangt über den tractus supraoptico-hypophyseus - wahrscheinlich unter Beteiligung eines Trägerproteins - in den Hypophysenhinterlappen, wo es sich an den Nervenendigungen anreichert und von dort ins Blut gelangt.

1953 gelang schließlich Du VIGNEAUD und Mitarbeiter die Strukturaufklärung des Vasopressins (= ADH) (13) und des chemisch nahe verwandten Oxytocins (14), 1954 auch die Synthese (15). Es handelt sich beim Vasopressin um ein basisches Oktapeptid mit dem Molekulargewicht von 1084, in dem infolge der Disulfid-Brücke des Cystins ein intramolekularer Ringschluß vorliegt. Das ADH liegt in der Säugetierreihe in 2 Formen vor: beim Menschen und den meisten anderen Gattungen als Arginin-Vasopressin, beim Schwein ist Arginin durch Lysin ersetzt. Der Serumspiegel des Hormons, gemessen im Bio-assay an der hydratisierten, alkohol-narkotisierten Ratte, liegt beim normal hydratisierten Menschen wahrscheinlich unter 1 µE pro ml Serum (16,17). 1 E ist in 0,5 mg des 3. internationalen Standards, der aus pulverisierten, acetongetrockneten Rinderhypophysenhinterlappen besteht, enthalten (18).

Für die Ausschüttung des ADH existiert ein Rückkopplungsmechanismus, der auf Änderungen der Serumosmolalität und des Extrazellulärvolumens anspricht (19). So sollen Veränderungen der Serumosmolalität um nur 1 % durch Erregung der Osmoreceptoren im Hypothalamus schon zu Zu- oder Abnahme der ADH-Freisetzung führen (19), während Veränderungen des Extrazellulärvolumens über Dehnungsreceptoren in den Vorhöfen des Herzens und in den großen Venen wirken (20).

Die wahrscheinlich einzige physiologische Wirkung des ADH ist seine Beteiligung an der Harnkonzentrierung. Deshalb ist an dieser Stelle, vor allem auch zur Erkennung der pathophysiologischen Vorgänge, die zum Krankheitsbild des Diabetes insipidus führen, ein Überblick über den Harnkonzentrierungsmechanismus notwendig.

Vor der Entdeckung des Haarnadelgegenstromsystems durch KUHN, WIRZ und HARGITAY (21,22,23) und dessen allgemeiner Anerkennung, hatte man angenommen, daß die Harnkonzentrierung auf einer passiven Wasserrückresorption im proximalen Tubulus (obligate Phase) und auf einem linear entlang des distalen Tubulus ablaufenden Prozeß der aktiven Wasserrückdiffusion unter Einfluß von ADH (fakultative Phase) beruht (24). Ein aktiver Wassertransport erwies sich jedoch später als thermodynamisch unmöglich (25). Durch die Entdeckung des Haarnadelgegenstromprinzips wurde die Annahme des aktiven Wassertransports überflüssig.

In Anlehnung an die Übersicht von BUCHBORN läßt sich der Vorgang der Harnkonzentrierung in 3 Phasen einteilen (26):

Der Harn, der den proximalen Tubulus verläßt und hier infolge aktiven Natrium-Rücktransports und einer damit einhergehenden passiven Wasserrückdiffusion nur noch ca. 25 % der Primärharnmenge, des Glomerulumfiltrats, beträgt, ist isoton. Da der aufsteigende Schenkel der Henle'schen Schleife für Wasser impermeabel ist, jedoch weiter Natrium aus ihm aktiv ins umgebende Nierenmark transportiert wird, erreicht ein hypotoner Harn den distalen Tubulus.(Phase I der Harnkonzentrierung).

In Phase II der Harnkonzentrierung wird die Permeabilität der Wand des distalen Tubulus für Wasser durch ADH gesteigert; es diffundiert solange Wasser in die isotone Umgebung ab, bis osmotische Konzentrationsgleichheit herrscht. Deshalb ist der den distalen Tubulus verlassende Harn isoton.

In Phase III diffundiert schließlich bei Vorhandensein der permeabilitätssteigernden Wirkung des ADH Wasser aus den Sammelrohren in das durch aktiven Natrium-Transport und tubulären Gegenstrommechanismus von der Basis zur Spitze der Papillen zunehmend hypertonischer werdende Nierenmark, bis osmotischer Druckausgleich erfolgt ist. Unter maximaler ADH-Wirkung kann beim Menschen die Harnkonzentration bis 1200 mOsm/kg betragen und die ausgeschiedene Harnmenge bis auf 0,3 % des Glomerulumfiltrats eingeschränkt sein.

Über den Wirkungsmechanismus der Permeabilitätssteigerung durch das ADH gibt es mehrere Theorien. Nach einer von ihnen reagiert die Disulfid-Brücke des Cystin-Rests im ADH-Molekül mit entsprechenden Disulfidbrücken in der Tubulusmembran, wodurch diese Bindungen gebrochen werden und Poren in der Membran erweitert werden, so daß die Wasserpermeabilität gesteigert wird (27). Nach einer anderen Theorie bewirkt zyklisches Adenosinmonophosphat die Permeabilitätssteigerung der Tubulusmembran. Die Wirkung des ADH würde in diesem Fall in der Stimulierung der Bildung von zyklischem AMP bestehen (28).

Bleibt die permeabilitätssteigernde Wirkung des ADH aus, sei es aufgrund einer fehlenden ADH-Produktion, einer fehlenden Ansprechbarkeit der Tubulusmembran auf ADH oder einer Hemmung der ADH-Sekretion durch eine Überwässerung, so können im distalen Tubulus und den Sammelrohren nur ca. 8 % des Glomerulumfiltrats statt 19,7 % unter maximaler ADH-Wirkung zurückdiffundieren (20). Es können also bis zu 12 % der Primärharnmenge ausgeschieden werden, was bei einem Glomerulumfiltrat von 120 ml/min eine Tagesausscheidung von ca. 20 l ergeben würde. Tatsächlich werden beim Diabetes insipidus derart hohe Urinmengen, ja sogar noch höhere, bis zu 40 l pro Tag, beobachtet (29). Auch unterbleibt bei fehlender ADH-Wirkung natürlich der osmotische Druckausgleich im distalen Tubulus und den Sammelrohren, so daß ein unverändert hypotoner Urin ausgeschieden wird.

Entsprechend den oben genannten Ursachen des Ausbleibens der ADH-Wirkung kann man das Krankheitsbild des Diabetes insipidus ätiologisch in 2 Gruppen einteilen: Beim Vorliegen eines ADH-Mangels spricht man vom zentralen bzw. hypophysär-hypothalamischen Diabetes insipidus, während die aufgehobene Ansprechbar-

keit des distalen Nephrons auf ADH das Bild des renalen oder nephrogenen Diabetes insipidus kennzeichnet. Ein funktioneller ADH-Mangel durch dauernde Überwässerung liegt schließlich bei der sog. psychogenen Polydipsie vor.

Beide Formen des Diabetes insipidus lassen sich weiter unterteilen, je nachdem, ob die Ursache bekannt oder unbekannt ist. Zentrale Formen können symptomatisch, idiopathisch und hereditär, renale Formen dagegen nur symptomatisch und hereditär sein.

Für den symptomatischen renalen Diabetes insipidus kommen als Grundkrankheiten beispielsweise die chronische Pyelonephritis, die maligne Sklerose, die chronische diffuse Glomerulonephritis und die Zystenniere, sowie als extrarenale Faktoren Hypokaliämie und Hyperkalcämie in Frage. Der symptomatische, zentrale Diabetes insipidus dagegen kann auf allen möglichen Prozessen, die sich im Gebiet der Hypophyse und des Hypothalamus abspielen, beruhen, beispielsweise Tumoren, Schädel-Hirn-Traumen, Entzündungen, Gefäßerkrankungen, der Hand-Schüller-Christian'schen Krankheit und nicht zuletzt auf "therapeutischen Schädigungen" (30), wie Hypophysenoperationen und -bestrahlungen.

Weiter läßt sich, je nachdem, ob sich der ADH-Mangel, z.B. aufgrund des Ergebnisses eines osmotischen Stimulationstestes, als vollkommen erweist oder ob sich noch Zeichen für eine geringe endogene ADH-Sekretion nachweisen lassen, ein kompletter von einem inkompletten oder partiellen Diabetes insipidus unterscheiden. Eine entsprechende Einteilung ist auch beim renalen Diabetes insipidus möglich.

Die Diagnostik des Diabetes insipidus wird erschwert durch die Tatsache, daß bis jetzt noch keine Methode besteht, mit der der genaue Normalspiegel des ADH im Serum oder gar erniedrigte Werte direkt für die Routinediagnostik erfaßt werden könnten (30). Die Diagnose eines Diabetes insipidus ist dagegen möglich durch indirekte Methoden, die eine Erregung der Osmorezeptoren des Hypothalamus bewirken. Die darauf folgende ADH-Ausschüttung führt in diesen Methoden beim Gesunden zu typischen Befunden,

häufig schon an einem Rückgang der Urinausscheidung und einem Anstieg der Urinkonzentration erkennbar. Beim Kranken mit Diabetes insipidus jedoch bleiben diese Reaktionen aus.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand nun darin, die klinische Brauchbarkeit und Aussagekraft von 3 verschiedenen Tests zum Nachweis eines Diabetes insipidus, nämlich des Durstversuchs, des Carter-Robbins-Tests und der osmotischen Diurese durch Infusion von 10%iger Mannit-Lösung, zu ermitteln und sie miteinander zu vergleichen. Insbesondere sollte die Frage beantwortet werden, ob und in welchen Fällen zur sicheren Diagnose eines Diabetes insipidus der Durstversuch als methodisch einfachste und den Patienten am wenigsten belastende Untersuchung allein ausreicht und wann, ausgehend vom Ergebnis des Durstversuchs, einer der beiden anderen Tests zusätzlich durchgeführt werden muß.

METHODEN UND VORVERSUCHE

I. Osmolalimetrie

Die kryoskopische Osmolalitätsbestimmung mit dem Knauer-Osmometer war die grundlegende Methode für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche.

Diese Methode basiert auf der Gefrierpunktserniedrigung Δt einer Lösung gegenüber destilliertem Wasser. Eine 1-molale, ideale Lösung (1 mol/kg) hat ein Δt von 1,858 °C, was definitionsgemäß 1 Osm/kg (= 1000 mOsm/kg) entspricht. Demnach kann man die Osmolalität (Osm/kg bzw. mOsm/kg) einer Lösung unbekannter Konzentration dadurch bestimmen, daß man die gemessene Gefrierpunktserniedrigung Δt mit der molalen Gefrierpunktserniedrigung $\Delta t_{molal} = 1{,}858$ in Beziehung setzt.

$$\text{Osmolalität (in Osm/kg)} = \frac{\Delta t \text{ gemessen}}{\Delta t_{molal} = 1.858}$$

Unser Osmometer arbeitet so, daß die einzelnen Proben von je 0,1 ml bis zu einem bestimmten, stets konstanten Punkt unter ihrem Gefrierpunkt unterkühlt werden. Bei dieser Unterkühlung wird nun durch Knopfdruck ein in die Lösung ragender Vibrator in Betrieb gesetzt, durch dessen Bewegung die Lösung gefriert. Dabei steigt die Temperatur der unterkühlten Proben wieder bis zu dem jeweiligen Gefrierpunkt an. Das Ausmaß der Gefrierpunktserniedrigung wird vom Gerät direkt auf einer in mOsm/kg geeichten Skala angezeigt. Vor Beginn jeder Meßreihe wird das Gerät mit aqua bidest. und mit einer auf 400 mOsm/kg eingestellten NaCl-Lösung geeicht.

Die Überprüfung der Meßgenauigkeit des Geräts ergab eine Streuung der Werte von 0,7 %. Dazu war von einem Serum hintereinander 20 mal die Osmolalität bestimmt worden.
($N = 20$, $\bar{x} = 295$, $s = 2{,}06$).

Wir ermittelten außerdem an 16 Patienten, die nicht an einer die Serumosmolalität beeinflussenden Krankheit litten, einen Normalbereich für die Serumosmolalität. Es ergab sich ein Wert von 289 $\pm$ 6 mOsm/kg ($\bar{x} \pm s$) und somit ein 2s-Bereich von 277 - 301 mOsm/kg. Dieser Wert stimmt damit gut mit verschiedenen Literaturangaben überein, die Werte von 289 $\pm$ 4 (31), 285 $\pm$ 4,4 (32) oder 292 $\pm$ 8 (33) mOsm/kg angeben.

II. Durstversuch

Beim Gesunden führt länger dauernder Wasserentzug über eine Stimulation der Osmorezeptoren des Hypothalamus zu Ausschüttung von ADH und damit zu Anstieg der Harnkonzentration und Abnahme der Ausscheidung. Bei Fehlen von ADH und ADH-Refraktärität der Niere ist zwar das Entstehen eines leicht hypertonen Harns durchaus möglich und zwar, wie die Ergebnisse aus Tierversuchen (34) und auch aus Untersuchungen am Menschen (35) zeigen, aufgrund einer Einschränkung des Glomerulumfiltrats, aber die Harnkonzentration gegenüber Gesunden doch deutlich eingeschränkt. Deshalb ist der Durstversuch eine wichtige Methode zum Nachweis eines Diabetes insipidus, ohne allerdings über die

zentrale oder renale Genese dieser Krankheit etwas auszusagen.

VOLHARD führte den Durstversuch zur Prüfung der Konzentrierfähigkeit der Niere in die Klinik ein, wobei als Maß für die Konzentration des Urins das spezifische Gewicht diente (36). Er forderte als Ausdruck einer intakten Harnkonzentrationsfähigkeit das Erreichen eines spezifischen Gewichts von mindestens 1026 im Durstversuch. Wenn dieser Wert nicht innerhalb 24 Stunden erreicht sei, sollte der Versuch abgebrochen werden (37).

Erst in neuerer Zeit wurde wiederum, wie von von KORANYI bereits 1897 vorgeschlagen (38), die Osmolalitätsmessung zur Bestimmung der Harnkonzentration eingeführt. Die Gründe für die Bestimmung der Osmolalität anstelle des spezifischen Gewichts wurden von verschiedenen Autoren ausführlich dargelegt (26,30, 31,40,41,42). An dieser Stelle seien sie kurz zusammengefaßt.

Das spezifische Gewicht gibt nur ein Maß für das Gesamtgewicht der im Urin gelösten Stoffe, so daß anders als bei der Osmolalimetrie, große Moleküle wie Proteine, Glukose, Clearancesubstanzen und Röntgenkontrastmittel das spezifische Gewicht unverhältnismäßig stark erhöhen. Auch Salze schwacher Säuren und starker Basen (z.B. K_2HPO_4) bzw. starker Säuren und schwacher Basen (z.B. $(NH_4)_2SO_4$), die in Lösung nur gering dissoziieren (nicht dagegen NH_4Cl), erhöhen das spezifische Gewicht stärker als die Osmolalität, während umgekehrt NaCl, KCl, NH_4Cl und Harnstoff im Urin relativ niedrige spezifische Gewichte und hohe Osmolalitäten bewirken (41).

Schließlich ist wegen der auf $15^{\circ}C$ geeichten Urometer eine Korrektur des spezifischen Gewichts je nach der aktuellen Urintemperatur erforderlich, nicht dagegen bei der Osmolalimetrie.

Ein weiterer Vorteil der Osmolalimetrie besteht auch in den geringen benötigten Probemengen, wogegen zur genauen Messung des spezifischen Gewichts möglichst große Meßzylinder und Urometer empfehlenswert sind.

Bei Verwendung der Osmolalitätsmessung im Durstversuch geben verschiedene Autoren (40,42,43,44,45) Werte von 800 - 900 mOsm/kg als untere Grenze der Konzentrationsleistung beim Gesunden an. Eine differenzierte Einteilung geben FRANK und Mitarbeiter mit der folgenden Klassifikation nach den Ergebnissen eines 24-stündigen Durstversuchs (46).

> 800 mOsm/kg = sehr gut
600 - 800 mOsm/kg = gut
400 - 600 mOsm/kg = ausreichend
< 400 mOsm/kg = ungenügend

Eine Kontraindikation des Durstversuches liegt bei einer Niereninsuffizienz mit Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Serum vor (26). Auch zur Abklärung eines polyurischen Syndroms ist ein Durstversuch nach der Vorschrift VOLHARDs nicht ganz ungefährlich, da bei komplettem Diabetes insipidus ein so langer Flüssigkeitsentzug zu Erscheinungen einer schweren Exsikkose mit evtl. zerebralen Symptomen und Kreislaufkollaps führen könnte. Deshalb wurde der Durstversuch meist auf eine kürzere Zeit festgesetzt, z.B. 6 1/2 Std. (32), 8 Std. (47) oder abgebrochen, wenn der Proband erste Symptome wie Übelkeit oder Kopfschmerz zeigte (29). Auch das Ausmaß des Flüssigkeitsverlustes im Verhältnis zum Körpergewicht, wobei 3 - 5 % nicht überschritten werden sollen (45,48), und der Anstieg der Serumosmolalität (32, 47,48) wurden als Kennzeichen für das Ausmaß der Dehydratation herangezogen.

Bei dem von uns durchgeführten Durstversuch durften die Patienten von 19^h abends bis 12^h mittags am nächsten Tag, also insgesamt 17 Stunden, keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Sie erhielten lediglich ein Trockenfrühstück. Der Urin wurde in 3 Fraktionen gesammelt und deren Menge gemessen: von 19 - 8^h, 8 - 10^h und 10 - 12^h. Blut wurde um 19, 9 und 11^h durch Punktion einer mäßig gestauten Armvene ohne Aspiration abgenommen und nach Gerinnung zur Serumgewinnung zentrifugiert.

Von allen Proben wurde die Osmolalität bestimmt, außerdem in den Seren von 19 und 11^h, sowie in Proben aus den Urinfraktionen

von 19 - 8^h und 10 - 12^h flammenphotometrisch die Werte von Natrium und Kalium. Bei Patienten, die angaben, eine so lange Durstperiode nicht durchstehen zu können, oder die den Durstversuch von sich aus infolge subjektiver Beschwerden nachts unterbrachen, begannen wir um 8^h morgens. Die Durstperiode wurde dann so lange durchgehalten, wie es den Patienten zuzumuten war (meist 5 - 8 Std.). Urin wurde in diesen Fällen in 2-Std.-Portionen gesammelt. Blutproben nahmen wir hier zu Beginn und zu Ende der Durstperiode ab. Zur Kontrolle, ob die Patienten die jeweilige Durstperiode auch einhielten, wurden sie am Anfang und am Ende des Durstversuchs gewogen. Bei Patienten, die unter einer Substitutionstherapie des Diabetes insipidus standen, wurde das betreffende Präparat rechtzeitig vor dem jeweiligen Versuch abgesetzt.

III. Carter-Robbins-Test

Der Carter-Robbins-Test basiert auf den tierexperimentellen Arbeiten verschiedener Autoren (19,49,50,51). Diese zeigten, daß es nach Infusion von hypertonen Kochsalzlösungen zu ADH-Sekretion kommt, die durch einen Konzentrationsanstieg und eine Verminderung der Ausscheidungsmenge des Harns nachweisbar ist.

HICKEY und HARE führten die intravenöse Kochsalzbelastung 1947 zur Diagnostik polyurisch-polydiptischer Zustände in die Klinik ein (52). Als indirektes Zeichen der ADH-Wirkung verwendeten sie den Abfall des sog. R/P-Quotienten nach der Infusion von 2,5 % NaCl. Darunter ist das Verhältnis der Chloridkonzentration im rubulären Rückresorbat zur Chloridkonzentration des Serums zu verstehen. Der Test erfordert mit der Bestimmung von Harnvolumen, Glomerulumfiltrat und Chloridkonzentration in Serum und Urin einen großen methodischen Aufwand. Deshalb setzte sich die Versuchsanordnung von CARTER und ROBBINS (53) durch, die auf die Bestimmung des R/P-Quotienten verzichteten und allein das Verhalten der Harnausscheidungsmenge nach der NaCl-Infusion als Zeichen der ADH-Einwirkung werteten. Da sie bei gesunden Versuchspersonen auf die hypertonische NaCl-Infusion hin

einen Abfall des Harnvolumens auf unter 30 % des Ausgangsvolumens fanden, setzten sie diesen Wert als Grenzwert fest. Ein Abfall des Harnvolumens um weniger als 70 % ist also demnach verdächtig auf einen Diabetes insipidus.

Um den Rückgang der Harnausscheidung und den Anstieg der Harnkonzentration auf die hypertonische NaCl-Infusion hin verifizieren zu können, muß bei diesem Test durch orale Wassergabe eine genügend große Basisausscheidung hergestellt werden, wobei CARTER und ROBBINS 5 ml/min als untere Grenze festlegten. Es hat sich aber gezeigt, daß besonders bei unbehandelter oder untersubstituierten HVL- bzw. NNR-Insuffizienz, Ödemneigung, Herzinsuffizienz, ein solches Harnminutenvolumen oft nicht erreicht werden kann (54,55). Auch bei uns trat diese Schwierigkeit in einigen Fällen auf (s. Ergebnisse, Teil III). Ein weiterer Nachteil der Methode besteht in der Notwendigkeit, die Blase zu katheterisieren. Die Gefahr von Harnwegsinfektionen durch die Katheterisierung wurde bei uns durch 3-tägige Gabe von Antibiotika (Chloramphenicol) auf ein Minimum herabgesetzt.

In neueren Arbeiten (30,47,56) wurde außer den Mengen noch die Konzentration der einzelnen Urinfraktionen durch Messung des spezifischen Gewichts oder der Osmolalität bestimmt. Dadurch wurden Fälle bekannt, in denen die Harnausscheidung auf die Infusion hypertoner NaCl-Lösung um weniger als 70 % zurückging, was nach CARTER und ROBBINS für das Vorliegen eines Diabetes insipidus spricht, die Harnkonzentration jedoch deutlich anstieg (56,57). Ein solches Verhalten wird durch die Auslösung einer osmotischen Diurese infolge der NaCl-Infusion erklärt, die insbesondere die Änderungen der Harnausscheidung verschleiert. Deshalb stellt die Änderung der Harnkonzentration das zuverlässigere Kriterium zur Auswertung des Carter-Robbins-Tests dar.

Während CARTER und ROBBINS nur bei den Probanden abschließend ADH spritzten, die nicht auf die NaCl-Infusion ansprachen, wird dies jetzt meistens in allen Fällen getan. Dadurch ist es möglich, auch Fälle von inkomplettem Diabetes insipidus zu erfassen, die sowohl auf die NaCl-Infusion, als auch auf exo-

gen zugeführtes ADH reagieren. So wertet etwa IRMSCHER (30) einen erneuten Anstieg der Urinkonzentration um mehr als 100 mOsm/kg auf die ADH-Gabe hin als Beweis für einen inkompletten Diabetes insipidus.

Wir hielten uns im Prinzip an die Methodik von CARTER und ROBBINS mit zusätzlicher ADH-Gabe. Auf eine ausreichende Substitution der hypophysektomierten Patienten mit Hydrocortison wurde besonders geachtet. Dagegen wurden Medikamente zur Behandlung eines Diabetes insipidus rechtzeitig vor dem Versuch abgesetzt.

Vor Versuchsbeginn mußten die Patienten 2 Std. dursten. Anschließend wurde ein Blasenkatheter gelegt. Vollständige Blasenentleerung am Ende jeder Sammelperiode wurde durch manuelles Ausdrücken der Blase und Einblasung von Luft erreicht. Für die Gewinnung der Blutproben zur Ermittlung der Serumosmolalität wurde eine mit einem Mandrin verschließbare V_2A-Stahlkanüle in eine Armvene gelegt, um dem Patienten mehrmalige Punktionen zu ersparen. Kanüle und Mandrin wurden vorher mit Liquemin^R benetzt, um ein Verstopfen durch geronnenes Blut zu verhindern.

Danach wurde durch orale Gabe von Tee (20 ml pro kg Körpergewicht) der notwendige Basisharnfluß hergestellt. Blut- und Urinproben wurden von Beginn des Wasserstoßes an in Abständen von 15 min abgenommen. Erreichte der Harnfluß 5 ml/min, so wurde eine 2,5 %ige NaCl-Lösung in eine Armvene infundiert und zwar in der Dosierung von 0,25 ml pro kg Körpergewicht pro Minute über 45 min. Nach Beendigung der Infusion warteten wir 1 - 2 weitere 15-min-Perioden ab. Dann wurde ADH verabreicht, und zwar in Form einer Startinjektion von 300 mE wässerigen Pitressins (Hersteller: Fa. Parke Davis), sowie einer Erhaltungsinfusion von ebenfalls 300 mE in 250 ml einer isotonen, 5%igen Lävulose-Lösung über 30 - 45 min. (Die Möglichkeit der intravenösen Verabreichung von wässerigem Pitressin war uns auf Anfrage von der Herstellerfirma bestätigt worden.) Bei den Untersuchungen unserer ersten Patienten hatten wir Pitressin als einmalige In-

jektion und in einer Dosierung von 1-1,5 E gegeben.

Die 2,5%ige NaCl-Lösung wurde bis auf gelegentlich angegebene Kopfschmerzen gut vertragen. Nach der Pitressingabe waren fast immer Zeichen der Vasokonstriktion, wie z.B. ausgeprägte Bläsee, festzustellen. Bei 2 Patienten, die Pitressin als einmalige Injektion in der oben angegebenen Dosierung bekommen hatten, kam es zu Durchfällen.

Von jeder 15-min-Periode wurde die Urinmenge, sowie die Osmolalität von Serum und Urin bestimmt. Zusätzlich wurden von bestimmten Fraktionen die Werte von Natrium und Kalium in Serum und Urin flammenphotometrisch gemessen und zwar von der "Leerprobe" zu Beginn des Versuchs und von den Fraktionen am Ende der Wasserbelastung, der NaCl-Infusion und der Pitressin-Gabe.

Zur Auswertung des Tests wurden die Veränderungen von Harnmenge und -osmolalität auf die NaCl- und die Pitressingabe hin, absolut und in Prozent, berechnet.

IV. Osmotische Diurese

Diese Untersuchung wurde erst in neuerer Zeit als diagnostisches Mittel zur Prüfung der Konzentrationsfähigkeit der Niere eingeführt (26,58,59,60,61).

Eine osmotische Diurese kommt dadurch zustande, daß entweder die Rückresorptionskapazität des proximalen Tubulus überschritten wird (z.B. bei hypertonischen NaCl- und Glukoseinfusionen) oder durch Substanzen, die filtriert, aber nicht reabsorbiert werden, gehemmt wird, z.B. durch Infusion von Mannit-Lösung (26). Dadurch treten große Mengen isotoner Flüssigkeit in den distalen Tubulus ein. Es kommt schließlich bei steigendem Einstrom isotoner Flüssigkeit zum exponentiellen Absinken der Urinkonzentration gegen die Serumisotonizität (62), da auch unter maximalem ADH-Einfluß die Rückdiffusion freien Wassers aus den Sammelrohren ins Nierenlnterstitium einen maximalen Betrag erreicht, den man als maximale tubuläre Rückdiffusionskapazität ($Tm^{c}_{H_2O}$)

bezeichnet. Er wurde 1952 von WESSON (63,64) als Maß der Konzentrierfähigkeit der Niere eingeführt.

Zur wuantitativen Errechnung dieses Betrags sind die folgenden drei Begriffe wichtig, in die man jedes ausgeschiedene Harnzeitvolumen virtuell einteilen kann.

1. Die "osmolale Clearance" C_{osm}, d.i. das Flüssigkeitsvolumen, in dem die pro Minute ausgeschiedenen Harnfixa (mOsm/min) isoton gelöst sind. Ist der ausgeschiedene Harn isoton, so entspricht die jeweilige Menge also genau der "osmolalen Clearance":

$$C_{osm} = V_{min}$$

da

$$C_{osm} = \frac{U_{osm}}{S_{osm}} \cdot V_{min}.$$

2a. Ein hypotoner Harn enthält außer C_{osm} noch einen weiteren Volumenanteil an osmotisch freiem Wasser, der "freien Wasserclearance" (C_{H_2O}). In diesem Fall gilt also:

$$V_{min} = C_{osm} + C_{H_2O}.$$

2b. Ist der Endharn dagegen hyperton, so kann man sagen, daß ihm durch den Harnkonzentrierungsmechanismus eine bestimmte Menge freien Wassers entzogen wurde, die aus den Sammelrohren ins hypertone Nierenmark zurückdiffundiert ist. Diese dem Endharn entzogene Menge an freiem Wasser bezeichnet man als $T^c_{H_2O}$. In diesem Fall gilt also:

$$V_{min} = C_{osm} - T^c_{H_2O}.$$

Wie vorher erwähnt, erreicht $T^c_{H_2O}$ unter osmotischer Diurese bei maximalem ADH-Einfluß ab einem bestimmten, individuell schwankenden Grenzwert der Diurese einen konstanten, maximalen Betrag ($Tm^c_{H_2O}$). Beim Gesunden tritt ein konstanter Wert für $T^c_{H_2O}$ ab einem Harnfluß von ca. 4-6 ml/min auf (65) und beträgt

etwa 5-7 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche.

Das Versuchsergebnis wird durch ein Diabramm mit C_{osm} als Ordinate und V_{min} als Abszisse verdeutlicht (siehe Abb. 1). Für

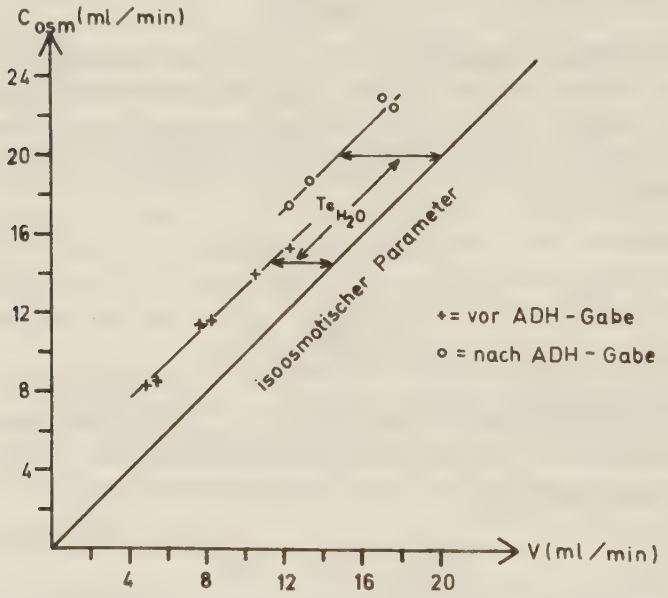


Abb. 1: Beispiel einer normalen osmotischen Diurese

den Fall, daß während des ganzen Versuchs ein dem Serum isotoner Urin ausgeschieden wird ($C_{osm} = V_{min}$), würde sich eine durch den Nullpunkt gehende Kurve ergeben, deren Regressionskoeffizient b = 1 ist und die man als den isoosmotischen Parameter bezeichnet. Beim Gesunden liegt die sich bei einem Harnfluß von über 5 ml/min ergebende Kurve über dem isoosmotischen Parameter und parallel zu diesem. Der waagerechte Abstand, abgelesen an der Abszisse zwischen den beiden Kurven ist gleich dem Wert von $T^c_{H_2O}$ (siehe Abb. 1).

[illegible], [illegible] und [illegible] berechneten bei ihren Untersuchungen wegen der zum Teil unterschiedlichen Steigung der ermittelten Kurven

im Vergleich zum isoosmotischen Parameter die Werte für $T^c_{H_2O}$ bei einer Diurese von 20 ml/min (durch Intra- bzw. Extrapolation) um eine konstante Vergleichsbasis zu erhalten (61). Auch in dieser Arbeit wurde in gleicher Weise verfahren.

Beim Diabetes insipidus wird der aus dem aufsteigenden Schleifenschenkel in den distalen Tubulus eintretende Urin dort nicht isoton, sondern bleibt weiter hypoton. Unter osmotischer Diurese treten deshalb mit steigender Diurese immer größere Mengen hypotonen Urins in die Sammelrohre und erscheinen im Endharn. $T^c_{H_2O}$ wird mit zunehmendem Harnfluß immer negativer, es besteht keine Konstanz für diesen Wert. Dementsprechend muß auch die Steigung der resultierenden Kurve signifikant kleiner als 1 sein.

Da es jedoch für uns darauf ankam, auch für diese Fälle mit hypotonem Diuresezuwachs eine quantitative Aussage zu treffen, nahmen wir zum Vergleich auch in diesen Fällen die Diurese von 20 ml/min zur Grundlage für die Berechnung von $T^c_{H_2O}$.

Die Patienten mußten 12 Stunden vor dem Versuch dursten. Dann wurden, wie beim Carter-Robbins-Test, ein Blasenkatheter und in eine Armvene eine Verweilkanüle für die Blutentnahmen gelegt. Anschließend infundierten wir in eine Vene des anderen Arms 1500 bis 2000 ml einer 10 %igen Mannitlösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 12-17 ml/min. Alle 10 min wurden Blut und Urin abgenommen.

Gleichzeitig führten wir eine Inulin- und PAH-Clearance zur Kontrolle der Nierenfunktion und zur Überprüfung dieser Werte bei Patienten mit Diabetes insipidus und Hypophysektomierten ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom durch. Die Testsubstanzen Inulinum purissimum (Hersteller: Deutsche Lävosan-Gesellschaft) und Natriumparaminohippurat (Hersteller: Cassella-Riedel-Pharma) wurden als Startinjektion (18 ml Inulin + 2 ml PAH-Lösung), sowie als Erhaltungsinfusion (32 ml Inulin + 8 ml PAH-Lösung in 250 ml physiologischer NaCl-Lösung) verabreicht. Zur Schonung des Patienten infundierten wir die beiden Infusionslösungen meist zusammen mittels eines Bypasses durch eine einzige Kanüle.

Wenn die osmotische Diurese 20-30 min nach Beginn der Mannit-Infusion richtig in Gang gekommen war, d.h. der Harnfluß Werte von 5-6 ml/min erreicht hatte, sammelten wir 5-6 Zehn-Minuten-Perioden. Aus den erhaltenen Urinmengen und den nach Versuchsende gemessenen Urin- und Serumosmolalitäten berechneten wir dann die Werte für C_{osm} nach der Formel:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm}}{S_{osm}} \times V_{min}.$$

Nach Errechnung des Regressionskoeffizienten für die Beziehung $C_{osm} - V_{min}$ konnten wir dann den Wert für $T^c_{H_2O}$ bei einer Diurese von 20 ml/min durch Intra- oder Extrapolation bestimmen. Diese beiden Werte (b und $T^c_{H_2O}$ bei 20 ml/min vor ADH-Gabe) waren unsere Hauptkriterien zur Bewertung des Versuchs.

In gleicher Weise verfuhren wir nach der Verabreichung von ADH, das wie beim Carter-Robbins-Test als Startinjektion von 300 mE Pitressin und als Erhaltungsinfusion von ebenfalls 300 mE zusammen mit der weiterlaufenden Mannit-Infusion gegeben wurde. Aus den nach ADH-Gabe gesammelten 3-5 Zehn-Minuten-Perioden erhielten wir so ebenfalls einen Wert für b und $T^c_{H_2O}$ bei 20 ml/min.

Da wir bei unseren ersten Versuchen ADH noch als einmalige Injektion gegeben hatten, war in diesen Fällen eine Berechnung von b nach ADH-Gabe nicht möglich, weil exogen zugeführtes ADH sehr schnell inaktiviert wird. Der Wert von $T^c_{H_2O}$ wurde in diesen Fällen dann auch nicht bei einer Diurese von 20 ml/min berechnet, ebenso wie in den Fällen, in denen b nach ADH-Gabe sehr viel größer als 1 ist (aus später erörterten Gründen).

Wie beim Durstversuch und beim Carter-Robbins-Test wurden auch hier in 7-9 Fraktionen die Werte von Natrium und Kalium in Serum und Urin bestimmt.

Die Mannitlösung sowie die Clearancesubstanzen wurden in fast allen Fällen gut vertragen. Einmal trat einige Stunden nach Beendigung des Versuchs eine leichte allergische Reaktion auf, für die vermutlich das PAH verantwortlich war.

Zur Ermittlung des Glomerulumfiltrats und des renalen Plasmaflusses war die Messung der Inulin- bzw. PAH-Konzentration in Serum und Urin erforderlich. Die Serum-Werte wurden in 30, 50, 70 und 90 min nach Beginn der Teststoffinfusion abgenommenen Blutproben gemessen, wobei aus je 2 aufeinanderfolgenden Werten insgesamt 3 Mittelwerte gebildet wurden. Aus diesen und den entsprechenden Urinwerten (gemessen in nach 50, 70 und 90 min abgenommenen Urinproben) wurden das Glomerulumfiltrat bzw. der renale Plasmafluß errechnet nach der Clearanceformel:

$$GF = \frac{c \text{ In Urin}}{c \text{ In Serum}} \times V_{min} \times \left(1 - \frac{Hkt}{100}\right).$$

Aus den so erhaltenen, insgesamt 3 Werten, wurde schließlich ein Mittelwert gebildet.

Die Inulinkonzentrationen wurden mit Anthron-Reagens nach der Methode von FÜHR und Mitarbeiter (66) bestimmt. Hierzu wurde folgendermaßen vorgegangen: Die mit einer Blutzuckerpipette aufgezogenen Blutproben von je 0,2 ml wurden sofort in 1,8 ml 4 %iger Trichloressigsäure enteiweißt. Der Eiweißniederschlag wurde anschließend bei 3000 U/min scharf abzentrifugiert. Die Urinproben wurden 1:10 oder 1:100 verdünnt (bei uns meist 1:10 wegen der großen Harnmengen unter der osmotischen Diurese). 1 ml des verdünnten Urins wurde dann mit 9 ml 4 %iger Trichloressigsäure versetzt. War ein Eiweißniederschlag sichtbar, so wurde dieser ebenfalls abzentrifugiert oder abfiltriert.

Anschließend wurde das Anthronreagens hergestellt. Hierzu mischten wir vorsichtig 1 Teil bidestilliertes Wasser und 2,5 Teile konzentrierte Schwefelsäure p.a. "Merck" D = 1,84. In 100 ml dieses Gemisches wurden 0,2 g Anthron p.a. "Merck" gelöst. In ein dickwandiges Reagensglas mit Schliffstopfen wurden dann je 5 ml Anthronreagens gefüllt und mit 0,5 ml Blutüberstand bzw. Urinfiltrat überschichtet. Die Proben wurden gut durchgeschüttelt und verschlossen 10 min in ein Wasserbad von 55°C gestellt. Der Extinktionswert des entstandenen blau-grünen Farbtons wurde dann im Photometer "Eppendorf" bei 578 mμ bestimmt. Als Ver-

gleichswert diente je eine vor Beginn des Versuchs abgenommene Blut- und Urinprobe. Die Clearancewerte berechneten wir direkt aus den Extinktionswerten.

Bei diabetischen Patienten mußte in jeder Probe der durch Glukose bedingte Leerwert bestimmt und abgezogen werden. In solchen Fällen führten wir die Messung zunächst wie geschildert, jedoch mit einer Mischung von 5 ml Anthronreagens und 0,5 ml aqua bidest. als Vergleichslösung, durch. Anschließend wurden die Proben erneut 10 min ins Wasserbad von 100°C gestellt. Der Anstieg der Farbintensität bei dieser Temperatur wird durch Glukose hervorgerufen. Der Leerwert für jede Probe wurde folgendermaßen berechnet:

$$Ex_{leer} = (Ex_{100°C} - Ex_{55°C}) \times 0{,}0369.$$

Zur Bestimmung der PAH-Konzentrationen (67) wurden die Blutproben von ebenfalls 0,2 ml in einer Mischung von 5 ml 0,45 %iger Zinksulfatlösung und 1 ml 0,1n Natronlauge enteiweißt. Nach scharfer Abzentrifugation wurde der Überstand vollständig in ein Reagensglas übergeführt. Die Urinproben wurden 1:10 oder 1:100 verdünnt, 0,2 ml des verdünnten Urins wurden mit 6 ml aqua bidest. gemischt. Anschließend pipettierten wir allen Blut- und Urinproben 0,5 ml 2n HCl und 0,5 ml einer frisch bereiteten 0,2 %igen $NaNO_2$-Lösung hinzu und schüttelten gut um. Nach 5 min wurden 0,5 ml 2 %iger Aminosulfonsäure zugefügt, nach weiteren 5 min 0,5 ml einer 1 %igen Lösung von N-äthyl-alpha-naphthylaminohydrobromid, das in absolutem Methanol gelöst war. Die Extinktionswerte der entstandenen Rotfärbung wurden nach 30 min im Photometer "Eppendorf" bei 546 m/u gegen aqua bidest. gemessen. Auch hier berechneten wir die Clearancewerte direkt aus den Extinktionen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Verhalten der Serum- und Urinosmolalität von akut hypophysektomierten Patienten

Als eine praktische klinische Anwendung der kryoskopischen Osmolalimetrie wurden 12 Patienten, die im Zeitraum von Februar 1969 bis April 1970 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik (Direktor Prof. Dr. F. MARGUTH) hypophysektomiert wurden, postoperativ 3 - 10 Tage lang hinsichtlich ihres Flüssigkeitshaushaltes, insbesondere auf das Eintreten von polyurischen Zuständen hin, überwacht.

Es sollte geprüft werden, ob nicht vor "Einschießen" eines Diabetes insipidus, d.h. plötzlich auftretende sehr hohe Ausscheidungsmengen (ca. 1-2 l und mehr in 1-2 Std.) mit geringer Osmolalität, durch regelmäßige Osmolalitätsmessungen im Urin Parameter für das bevorstehende Einsetzen einer Polyurie gefunden werden können. Hierzu wurden in Abständen von 2-10 Stunden Urinproben durch den Blasendauerkatheter entnommen und deren Osmolalität, sowie die Konzentrationen von Natrium und Kalium bestimmt. Gleichzeitig wurden die Serumosmolalität und die Natriumkonzentration im Serum gemessen. Zusätzlich wurden festgehalten: die tägliche Flüssigkeitseinfuhr, einschließlich In- und Transfusionen, die Tagesausscheidungsmengen, Zeitpunkt des "Einschießens" eines Diabetes insipidus und der ADH-Gabe, wie auch deren Applikationsart und Dosis, sowie die Tagesdosis an Hydrocortison.

Von insgesamt 12 untersuchten Patienten trat bei 5 innerhalb von 6-8 Tagen nach der Operation kein Diabetes insipidus auf. Der für diese Gruppe als Beispiel herangezogene Verlauf des Patienten Ho.M. (Abb. 2) zeigt deutlich die hier nur gering schwankenden Urinkonzentrationswerte. Lediglich am zweiten postoperativen Tag kam es vorübergehend zur Ausscheidung eines gegenüber dem Serum hypotonen Urins und auch zu einer im Vergleich zu den anderen Tagen erhöhten Ausscheidungsmenge in 24 Std. Die erniedrigte Serumosmolalität von 277 mOsm/kg an diesem Tag spricht jedoch eher für eine durch Hyperhydration

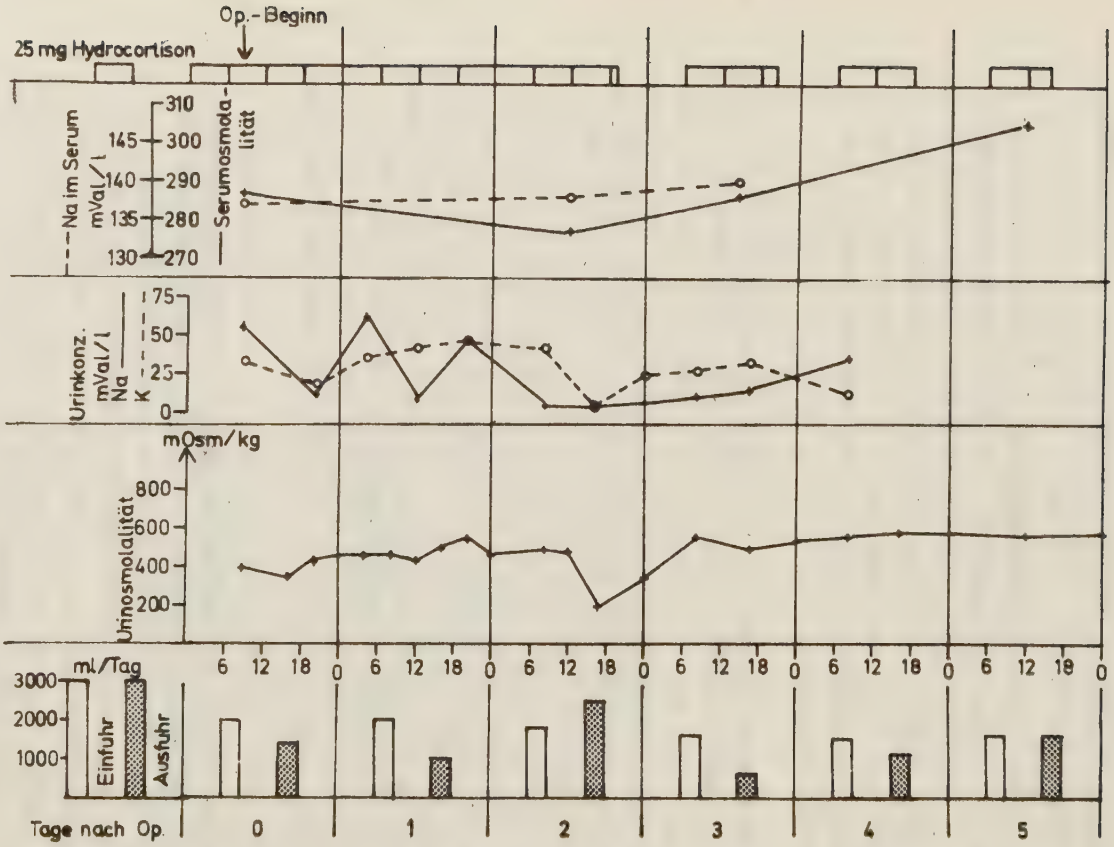


Abb. 2: Beispiel eines Verlaufes nach Hypophysektomie ohne Eintreten eines polyurisch-polydiptischen Zustandes (Pat. Ho.M.)
Einzelheiten siehe Text

ausgelöste Polyurie als für das "Einschießen" eines Diabetes insipidus. Dem entspricht auch der umgehende Wiederanstieg der Urinkonzentration nach einigen Stunden, ohne ADH-Substituierung. Auch die Serumosmolalität zeigte nach dem vorübergehenden Abfall wieder einen Anstieg bis 305 mOsm/kg. Bei der Ausscheidung von Natrium und Kalium überwog vom 1.-3. postoperativen Tag die Kalium-Ausscheidung. Gleichzeitig stieg der Natrium-Spiegel im Serum leicht von 134 auf 140 mVal/l an.

Drei Patienten wiesen einen transitorischen Diabetes insipidus am 1. postoperativen Tag auf, der in 2 Fällen nach sofortiger Behandlung mit 1 Ampulle Pitressin-Tannat nicht wiederkehrte, während in einem Fall (Abb.3) sogar Pituigan-Schnupfpulver aus-

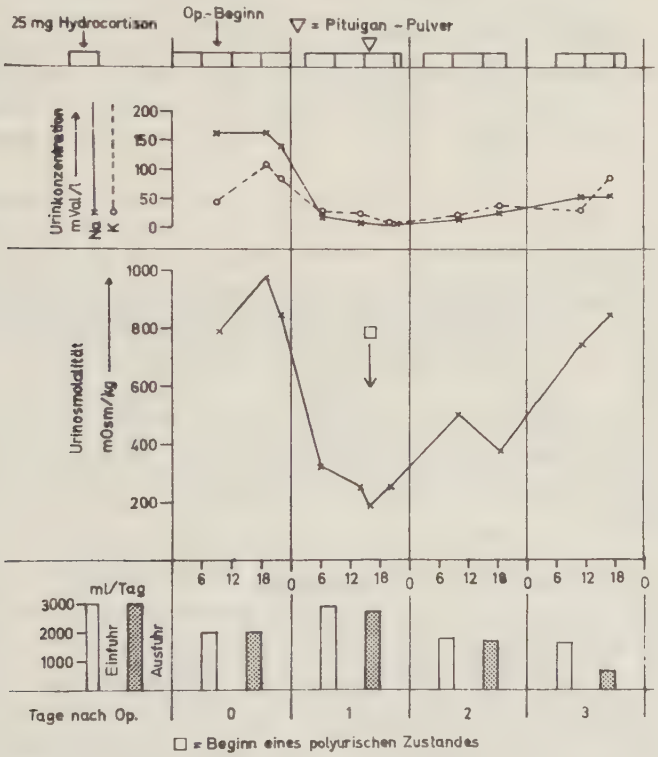


Abb.3: Postoperativer Verlauf eines Patienten (F.F.) mit einmaligem "Einschießen" eines Diabetes insipidus. Das Absinken der Urinosmolalität bereits einige Stunden vor dem Einschießen des Diabetes insipidus ist deutlich zu erkennen

reichte. In diesem Fall waren bereits die vor "Einschießen" des Diabetes insipidus abgenommenen Urinproben in ihrer Konzentration (mOsm/kg) stark herabgesetzt und zwar schon 10 Std. vor[illegible] (Abb.3). Auch bei den beiden anderen Patienten ist das Absinken der Urinosmolalität vor Einschießen des Diabetes insipidus zu erkennen. Die Entwicklung der Urinosmolalität in dieser wichtigen Phase ist in Tabelle 1 für die 3 Patienten zusammengestellt.

	URINOSMOLALITÄT					
	vor Einschießen des D.i.		während	nach ADH - Gabe		Form und Dosis der ADH - Gabe
PATIENT	Std.	mOsm/kg	mOsm/kg	Std.	mOsm/kg	
Z.X.	23 1/2	676	200	1 1/2	409	5 E Pitressin - Tannat i.m.
	7 1/2	229				
L.F.	1o 1/2	625	200	1	388	5 E Pitressin - Tannat i.m.
	4 1/2	367				
F.F.	18	845				
	10	324	184	4	253	Pituigan - Schnupfpulver
	2	251				

Tab. 1: Verhalten der Urinkonzentration (in mOsm/kg) einige Stunden vor, während und nach "Einschießen" eines transitorischen Diabetes insipidus nach Hypophysektomie bei 3 Patienten

Im weiteren Verlauf trat bei diesen Patienten kein polyurischer Zustand mehr auf. Auch später durchgeführte osmotische ADH-Stimulationsteste ergaben keinen Hinweis auf einen Diabetes insipidus.

Bei den restlichen 4 Patienten, deren Verlauf über 4-10 Tage nach Hypophysektomie verfolgt werden konnte, trat während dieser Zeit mehrmals ein polyurischer Zustand auf. Da in diesen Fällen sofort eine ADH-Substitutionsbehandlung erfolgte, war ein "triphasischer" Verlauf, d.h. ein transitorischer Diabetes insipidus, gefolgt von einer "Interphase" mit normal konzentriertem Urin und schließlich ein bleibender Diabetes insipidus, wie ihn LIPSETT, RANDALL und verschiedene andere beschrieben (68,69), naturgemäß nicht zu erkennen.

Nur einmal blieb ein permanenter Diabetes insipidus bestehen (Abb. 4). Bei diesem Patienten war ein intrasellärer Kraniopharyngeom, das bis in die suprasellären Bezirke reichte, entfernt worden. In der postoperativen Überwachungszeit kam es insgesamt viermal zum "Einschießen" eines Diabetes insipidus, erstmals am Abend des Operationstages. Da bis zu diesem Zeitpunkt keine Urinprobe zur Bestimmung der Osmolalität zur Verfügung stand, ist eine Aussage über einen vorherigen Rückgang der Urinosmolalität nicht möglich.

Nach Injektion von 5 E Pitressin-Tannat folgte eine 2-tägige Phase, in der Ein- und Ausfuhr, sowie Urinkonzentration sich in normalem Rahmen bewegten. Am 3. postoperativen Tag kam es erneut zum Einschießen eines Diabetes insipidus mit Ausscheidung von 1000 ml Urin in 2 Stunden. Bereits 17 Stunden vorher war die Urinkonzentration von 450 auf 225 mOsm/kg abgesunken.

Nach wiederum 5 E Pitressin-Tannat i.m. normalisierte sich der Zustand für 2 Tage. Am 6. postoperativen Tag kam es zu einer erneuten Polyurie, die sich durch die ständig sinkenden Urinkonzentrationswerte schon 13 Stunden vorher ankündigte (Abb.4). 5 E Pitressin-Tannat i.m. brachten jetzt nur ein kurzes Sistieren des Harnflusses und einen geringen Anstieg der Urinosmolalität, denn schon nach 16 Stunden kam es zum erneuten Einschießen eines Diabetes insipidus mit Ausscheidung von 1900 ml in 4 1/2 Stunden. Erst nach darauffolgender Injektion von 7,5 E Pitressin-Tannat kam es für wiederum 2 Tage zu einer Normalisierung. Nach Umstellung auf Pituigan-Schnupfpulver war in der Folgezeit die Urinausscheidung pro 24 Std. auf rund 3 l einzustellen.

Die Ergebnisse der Messung von Natrium und Kalium im Urin zeigten deutlich die Förderung der Natrium-Ausscheidung durch Pitressin, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben und diskutiert wurde (70). Besonders nach der Injektion von 7,5 E Pitressin-Tannat am 7. postoperativen Tag war dieser Effekt sehr deutlich zu sehen. Die Kalium-Ausscheidung wurde erst mit dem Abklingen der Pitressinwirkung größer als die Natrium-Ausscheidung, z.B. am 2. und 5. postoperativen Tag.

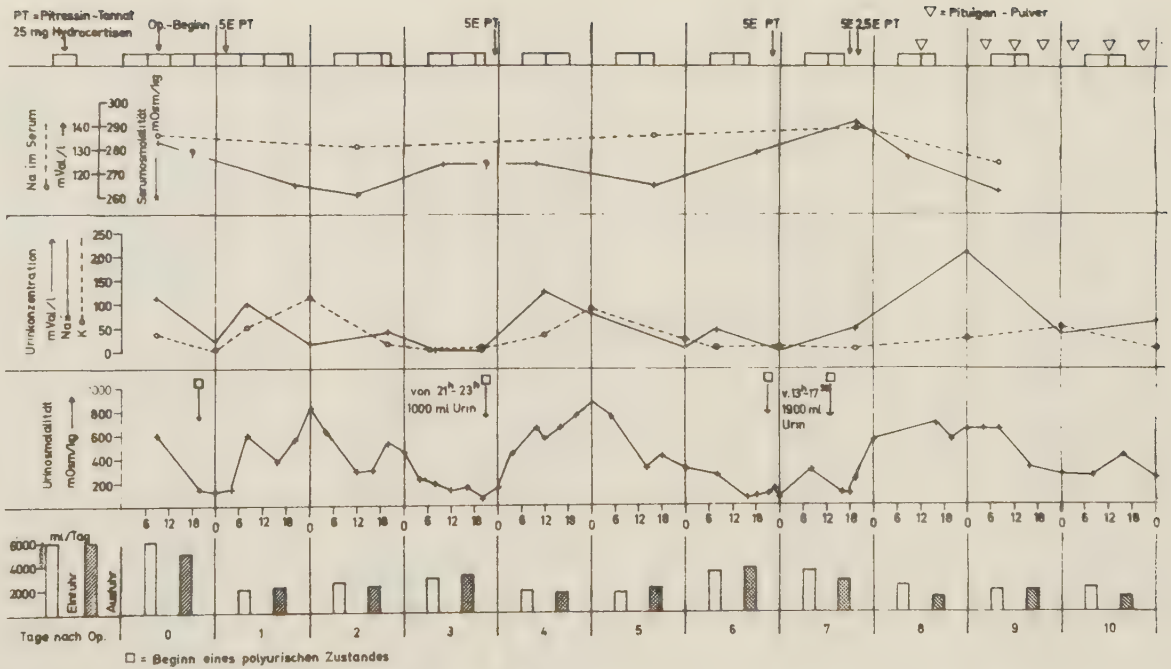


Abb. 4: Postoperativer Verlauf eines Patienten (B.E.) mit mehrmaligem Einschießen eines schließlich permanenten Diabetes insipidus.
Einzelheiten siehe Text

Auch die Wasser-Retention durch das Pitressin war besonders nach der hohen Dosis von 7,5 E mit einem Absinken der Serumosmolalität von 292 auf 263 mOsm/kg gut zu erkennen. Dem entsprach auch das Absinken des Natrium-Spiegels im Serum von 140 auf 125 mVal/l übereinstimmend mit der hohen Natrium-Ausscheidung zu diesem Zeitpunkt.

Insgesamt lassen diese Ergebnisse den Schluß zu, daß durch regelmäßige Messung der Urin- und Serumosmolalitätswerte Anhaltspunkte für das bevorstehende Eintreten eines polyurischen Zustandes zu gewinnen sind. Bei Erkennung solcher Anhaltspunkte, insbesondere plötzlicher Abfall der Urinosmolalität, könnte durch sofortige ADH-Substitution die Manifestierung des polyurischen Zustandes und damit eine oft erhebliche Beeinträchtigung des postoperativen Verlaufs verhindert werden. Hierzu sind jedoch noch weitere systematischere Untersuchungen erforderlich.

II. Durstversuch

1. Normalkollektiv (Tab. 2)

Wir führten unseren 17-stündigen Durstversuch an 8 männlichen Personen im Alter zwischen 15 und 33 Jahren durch, die wegen einer die Harnkonzentrierung nicht beeinflussenden Krankheit in unserer Klinik stationär aufgenommen worden waren.

Die Gewichtsabnahme während des Durstversuchs in Relation zur ausgeschiedenen Urinmenge, unter Berücksichtigung der während der Durstperiode verzehrten Trockenkost, wurde als Kriterium herangezogen, ob der Durstversuch exakt durchgeführt worden war.

Die Gewichtsabnahme bei unseren Normalpersonen betrug 1,0375 $\pm$ 0,38 kg ($\bar{x} \pm s$). Ins Verhältnis zum Körpergewicht umgerechnet, ergab sich dabei ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 1,49 $\pm$ 0,62 % ($\bar{x} \pm s$, N = 8).

Die Uringesamtausscheidung während der 17-stündigen Durstperiode war mit 580 $\pm$ 351 ml deutlich geringer als die Gewichtsab-

PATIENT	ALTER	DIAGNOSE	GEWICHTSAB-NAHME		AUSGESCHIEDENE URINMENGE	KLEINSTES URIN-MINUTENVOLUMEN	HÖCHSTE URIN-KONZENTRATION	SERUMOSMOLA-LITÄT	
			in kg	in %	in ml	ml/min	mOsm/kg	mOsm/kg	
								BEGINN	ENDE
P.G. ♂	28	Cholangitis	1,3	2,18	525	0,92	803	293	291
H.U. ♂	27	Colitis ulcerosa	0,4	0,65	385	0,63	925	288	293
SCH.H. ♂	33	Ulcus duodeni	1,6	2,19	250	0,42	975	296	292
A.W. ♂	27	aliment Adipositas	1,0	1,28	601	0,65	923	291	286
E.L. ♂	30	Alkoholismus	1,5	1,79	1461	1,02	905	296	293
D.N. ♂	29	o.B.	0,8	1,1	602	0,6	1080	295	293
T.O.-P. ♂	15	aliment. Adipositas	0,7	0,65	425	0,34	1155	275	282
F.J. ♂	19	Minderwuchs	1,0	2,13	389	0,21	1015	275	282
$\bar{x} \pm s$:	26 ± 5		1,04 ± 0,38	1,49 ± 0,62	579 ± 351	0,60 ± 0,26	972,6 ± 103	289 ± 7,5	288,6 ± 5,2

Tab. 2: 17-stündige Durstversuche von Normalpersonen

nahme der Patienten, was auf zusätzliche Ausscheidungsverluste wie Stuhlgang, Schweiß u.ä. zurückzuführen sein dürfte. Auffallend war die große Urinmenge bei Pat. E.L., die auf eine große Trinkmenge vor Beginn des Durstversuchs zurückzuführen sein dürfte. Hierfür hatten wir keine Einschränkungen festgelegt.

Als Kriterium der gegen Ende des Durstversuchs besonders starken Hydropenie des Organismus und der damit erniedrigten Harnausscheidung werteten wir das aus der Menge der kleineren der beiden morgendlichen Harnportionen errechnete kleinste Harnminutenvolumen. Es betrug für unser Normalkollektiv 0,59 $\pm$ 0,25 ml/min ($\bar{x} \pm s$, N = 8). Allerdings hätten die Nachturinmengen, umgerechnet auf ml/min, in vielen Fällen noch geringere Harnminutenvolumina ergeben. Jedoch dürfte dafür eher die Tag-Nacht-Periodik der Harnausscheidung als das Dursten verantwortlich sein, so daß wir deshalb die Nachtwerte nicht berücksichtigt haben.

Das eigentliche Kriterium für die Bewertung des Durstversuchs, die größte erreichte Harnkonzentration, ergab bei unserem Normalkollektiv einen Wert von 972 $\pm$ 102 mOsm/kg ($\bar{x} \pm s$). Hier wäre nochmals darauf hinzuweisen, daß es uns nicht darauf ankam, die maximale Konzentrationsfähigkeit jedes Probanden zu ermitteln, sondern durch eine genügend lange Durstperiode eine aussagekräftige, funktionsdiagnostische Methode zu erhalten, die in ihren Ergebnissen einen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Patienten mit völligem oder teilweisem ADH-Mangel bietet.

Die Werte für die Serumosmolalität zeigten bei unserem Normalkollektiv mit 289 $\pm$ 7,5 mOsm/kg am Anfang und 288,6 $\pm$ 5,2 mOsm/kg am Ende des Durstversuchs deutlich die Konstanz dieses Parameters, wie er bei den Normalpersonen zu vermuten ist und auch von anderen Autoren gefunden wurde (32,47). Darüber hinaus stimmen diese Werte gut mit dem Normalbereich der Serumosmolalität überein, den wir an einem anderen Patientengut aufgestellt hatten.

2. Patienten nach Hypophysektomie (Tab. 3a, 3b)

Der Begriff "Hypophysektomierte" umfaßt alle Patienten, bei denen eine Hypophysenoperation vorgenommen wurde, ohne Rücksicht auf totale oder subtotale Entfernung der Hypophyse. Wir führten insgesamt 30 Durstversuche bei 29 hypophysektomierten Patienten durch, von denen 4 weiblichen und 25 männlichen Geschlechts waren. Das Alter dieser Patienten reichte zum Zeitpunkt der Untersuchung von 13 bis 66 Jahren. Das Datum der Hypophysektomie lag zu dieser Zeit 12 Tage bis 14 Jahre zurück.

Von diesen 29 Patienten litten 7 an einem polyurisch-polydiptischen Syndrom, wie es aufgrund der täglichen Trink- und Ausscheidungsmengen (über 2 l pro 24 Std.), sowie des Durstgefühls, klinisch erfaßt werden konnte. Diese 7 Patienten wurden deshalb zu einer Gruppe zusammengefaßt und den übrigen hypophysektomierten Patienten gegenübergestellt (Tab. 3b).

a) Die Gewichtsabnahme während des Durstversuchs war bei den Patienten der Gruppe 2a (Hypophysentumor operiert, kein manifestes polyurisch-polydiptisches Syndrom) mit $0{,}97 \pm 0{,}66$ kg bzw. $1{,}3 \pm 0{,}86$ % des Ausgangskörpergewichts nicht signifikant gegenüber dem Normalkollektiv verschieden ($p < 0{,}45$ bzw. $< 0{,}35$).

Die Gesamtausscheidung während des Durstversuchs (s.Tab.3) lag bei dieser Gruppe mit 806 ± 434 ml ($\bar{x} \pm s$, $N = 23$) höher als die des Normalkollektivs, war aber wegen der Schwankungen der Einzelergebnisse ebenfalls nicht signifikant erhöht ($p < 0{,}1$) Dabei waren es hauptsächlich 6 Patienten mit Werten über 1000 ml pro 17 Std. (s. Tab. 3a), die den Durchschnittswert der insgesamt ausgeschiedenen Urinmengen erhöhten. Bei 4 von ihnen lag die Hypophysektomie weniger als 10 Wochen zurück, während bei Pat. K.E. die große Urinmenge zum Teil durch die Ausschwemmung kardial bedingter Ödeme erklärt wurde.

Auch für das Harnminutenvolumen, das auch hier aus der Menge der kleineren der beiden morgendlichen Sammelperioden errechnet wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied gegenüber den Werten des Normalkollektivs ($p < 0{,}45$).

a) OHNE POLYURISCH - POLYDIPTISCHES SYNDROM

PATIENT	ALTER	ZEITRAUM SEIT HYPOPHYSEKTOMIE	GEWICHTSABNAHME		AUSGESCHIEDENE URINMENGE	KLEINSTES URINMINUTENVOLUMEN	HÖCHSTE URINKONZENTRATION	SERUMOSMOLALITÄT	
			in kg	in %	ml	ml/min	mOsm/kg	mOsm/kg BEG.	mOsm/kg ENDE
Ro.A. ♂	13	2 Wochen	0,55	1,2	780	1,08	608	296	292
Ro.A. ♂	13	9 Wochen			508	0,2	1088	285	290
Z.X. ♂	62	9 Wochen	0,6	0,9	526	0,46	778	302	298
G.P. ♂	60	2 Wochen			1045	0,58	681	290	292
K.E. ♂	63	14 Jahre	2,4	3,0	2035	0,5	720	283	282
Ra.J. ♂	48	3 1/2 Mon.			592	0,37	899	285	289
Dr.W.W. ♂	54	3 Wochen	1,3	1,4	1190	0,78	678	291	297
E.K. ♂	36	4 Jahre	0,6	0,87	718	0,38	968	284	286
Sch.G. ♂	45	3 Jahre	0,7	0,8	842	0,6	788	287	290
Schö.M. ♂	33	20 Mon.	0,7	1,77	1186	0,87	800	289	286
El.K. ♀	50	12 Mon.	0,8	1,23	560	0,49	705	290	291
E.F. ♂	54	3 Jahre	0,9	0,95	720	0,44	887	287	290
L.F. ♀	65	12 Tage	0,3	0,48	540	0,29	750	287	283
A.H. ♂	62	3 Jahre	0,7	0,87	710	0,83	783	303	295
Schw.J. ♂	37	3 Mon.	1,1	1,72	662	0,37	855	276	279
Gr.E. ♂	66	4 Jahre			283	0,43	782	284	290
Schm.M. ♂	47	4 Jahre	0,2	0,26	440	0,41	915	289	287
L.G. ♂	31	16 Mon.	1,3	1,57	760	0,92	772	283	290
A.W. ♂	55	2 1/2 Jahre	0,5	0,72	763	0,96	850	285	278
F.F. ♂	40	2 Wochen	2,5	2,42	1033	0,83	962	292	289
R.B. ♀	17	3 Mon.	0,7	0,65	415	0,57	854	284	286
Ru.A. ♂	61	4 Jahre	0,5	0,8	306	0,27	1000	282	282
W.A. ♂	28	10 Wochen	2,2	2,85	1387	1,77	869	282	281
$\bar{x} \pm s$:	47 ± 15		0,97 ± 0,66	1,33 ± 0,86	806 ± 434	0,62 ± 0,34	794 ± 119	288 ± 6,8	289 ± 6,3

b) MIT POLYURISCH - POLYDIPTISCHEM SYNDROM

H.J. ♂	55	3 Jahre	2,5	2,66	2774	1,69	343	305	311
Scho.G. ♂	22	14 Jahre	4,2	4,5	4018	3,4	130	289	297
S.L. ♂	27	3 Jahre	4,7	5,57	5180	3,16	159	283	295
S.H. ♂	19	7 Jahre	1,3	2,16	697	0,67	884	282	283
R.F. ♀	55	4 Jahre	3,0	3,88	2120	1,25	401	292	300
St.K. ♂	21	1 Jahr	2,15	1,87	2660	4,4	140	277	285
K.H. ♂	31	1 Jahr	1,8	1,91	1683	1,1	366	296	303
$\bar{x} \pm s$:	31 ± 14		2,8 ± 1,15	3,22 ± 1,34	2731 ± 1370	2,24 ± 1,30	303 ± 185	289 ± 8,6	296 ± 9,1

Tab. 3: 17-stündige Durstversuche von hypophysektomierten Patienten

Demgegenüber muß es zunächst überraschen, daß die höchste erreichte Harnkonzentration im Durstversuch bei der Gruppe 2a mit 796 ± 119 mOsm/kg ($\bar{x} \pm s$) hochsignifikant ($p < 0{,}0005$) gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt war. Allerdings waren auch hier wieder besonders niedrige Konzentrationsleistungen bei Patienten zu verzeichnen, bei denen die Hypophysektomie weniger als 10 Wochen zurückliegt (Pat. R.A., G.P., Dr.W.W., F.F., W.A.). Diese Feststellung wird durch die Ergebnisse eines zweimal bei demselben Patienten (R.A.) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Hypophysektomie (2 und 9 Wochen) durchgeführten Durstversuchs unterstrichen. Beim ersten Durstversuch konzentrierte dieser Patient nur bis 608 mOsm/kg, beim zweiten dagegen bis 1058. Die Begründung dieser unterschiedlichen Testergebnisse dürfte darin zu finden sein, daß nach Hypophysektomie die Konzentrationsleistung offensichtlich zunächst vermindert ist und erst nach einiger Zeit wieder ihr früheres Ausmaß erreicht, sofern sich nicht überhaupt ein Diabetes insipidus einstellt.

Die Werte für die Serumosmolalität zu Beginn (288 ± 6,6) und zu Ende (289 ± 6,3) des Durstversuchs waren bei dieser Gruppe praktisch mit dem Normalkollektiv identisch.

b) Die 7 Patienten der Gruppe 2b (Hypophysentumor operiert, polyurisch-polydiptisches Syndrom) zeigten in fast allen zur Auswertung herangezogenen Parametern signifikante Unterschiede gegenüber dem Normalkollektiv und auch gegenüber der Gruppe 2a.

Entsprechend dem größeren Flüssigkeitsverlust war die Gewichtsabnahme mit 2,8 ± 1,15 kg (in % des Körpergewichts 3,22 ± 1,34) signifikant größer als die des Normalkollektivs ($p < 0{,}0025$ bzw. $< 0{,}005$). Auch gegenüber der Gruppe 2a war die Gewichtsabnahme ähnlich signifikant erhöht ($p < 0{,}0005$).

Die Gesamtausscheidung der Patienten dieser Gruppe deckte sich mit 2731 ± 1370 ml ziemlich genau mit ihrer Körpergewichtsabnahme und war ebenfalls hochsignifikant größer als die der Normalpersonen ($p < 0{,}0005$) und der Patienten der Gruppe 2a ($p < 0{,}0005$). Der gleiche hochsignifikante Unterschied fand

sich natürlich auch beim Harnminutenvolumen, das hier erheblich größer war ($p < 0{,}0025$).

Für die größte erreichte Harnkonzentration als dem wichtigsten Kriterium ergab sich bei dieser Gruppe ein $\bar{x} \pm$ s-Wert von 303 $\pm$ 185 mOsm/kg und damit eine hochsignifikante Verringerung gegenüber dem Normalkollektiv und der Gruppe 2a (p jeweils $< 0{,}0005$). Immerhin erreichten 3 Patienten gegenüber dem Serum hypertone Werte (Pat. S.H., R.F., K.H.).

Die Serumosmolalität zu Beginn des Durstversuchs war bei dieser Gruppe mit einem $\bar{x} \pm$ s-Wert von 289 $\pm$ 8,8 mOsm/kg nicht erhöht, lediglich die Einzelwerte streuen etwas stärker (von 277 - 305 mOsm/kg). Am Ende der Durstperiode war sie dagegen mit 296 $\pm$ 9 mOsm/kg schwach signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht ($p < 0{,}05$). Betrachtet man die Differenz der Serumosmolalitätswerte dieser Gruppe zu Beginn und zu Ende des Durstversuchs, so ist diese bei allen Patienten negativ, d.h. die Serumosmolalität ist angestiegen. In der Prüfung der Signifikanz durch den t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben, ergab sich eine hohe Signifikanz ($p < 0{,}0025$).

3. Patienten mit einem nicht durch eine Hypophysektomie bedingten polyurisch-polydiptischen Syndrom (Tab. 4)

In der Gruppe 3 sind 6 Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom verschiedener Genese (keine Hypophysektomie) zusammengefaßt, die eine 17-stündige Durstperiode durchhalten konnten. Bei den Patienten Be.M. und K.K. lag vermutlich ein durch seine Lage und sein Wachstum die ADH-Produktion hemmender Tumor als Ursache des Diabetes insipidus vor, die Patienten Ha.I. und W. K. sind Beispiele für den sog. idiopathischen Diabetes insipidus. Bei Pat. M.W. handelte es sich wahrscheinlich, da auch der Carter-Robbins-Test nicht pathologisch ausfiel (siehe dort), um eine psychogen ausgelöste Polydipsie. Bei dem Patienten Sm. G. wurde das polyurisch-polydiptische Syndrom durch ein vermindertes Ansprechen der Niere auf ADH erklärt, wie es die Ergebnisse des Carter-Robbins-Testes und der osmotischen Diurese zeig-

PATIENT	ALTER	DIAGNOSE	GEWICHTSABNAHME		AUSGESCHIEDENE URINMENGE	KLEINSTES URINMINUTENVOLUMEN	HÖCHSTE URINKONZENTRATION	SERUMOSMOLALITÄT	
			in kg	in%	ml	ml/min	mOsm/kg	mOsm/kg	
								BEG.	ENDE
Sm.G. ♂	23	ADH - Refraktärität	4.3	7.5	3450	2.5	303	304	328
Be.M. ♀	55	Tumor	2.7	3.9	2432	1.1	288	335	352
K.K. ♂	28	Tumor ?	1.4	2.32	780	0.87	553	286	288
Ha.L ♀	19	idiopathisch	3.2	6.02	1850	1.25	312	289	309
W.K. ♂	33	"	2.75	3.21	3410	2.33	248	288	295
M.W. ♂	28	psychogene Polydipsie	1.9	3.17	1204	0.86	729	291	295

Tab. 4: 17-stündige Durstversuche bei Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom (keine Hypophysektomie)

ten. Wahrscheinliche Ursache dieser verminderten ADH-Ansprechbarkeit war eine diabetische Nephropathie. Der Diabetes mellitus war im Alter von 8 Jahren aufgetreten und bestand somit seit 15 Jahren. Das polyurisch-polydiptische Syndrom war bei diesem Patienten vor 6 Jahren aufgetreten.

Die Inhomogenität dieses Krankenguts ließ eine Mittelwerts- und Signifikanzberechnung natürlich nicht zu. Die Einzelbefunde des Durstversuchs gestatteten aber schon eine eindeutige Diagnosestellung, außer im Falle des Patienten K.K., dessen recht hohe Konzentrationsleistung von 553 mOsm/kg herausfällt. Dies war einer der Fälle, bei denen erst durch weitere Testergebnisse die Art und das Ausmaß der Harnkonzentrationsstörung herausgefunden wurde. In diesem Fall wurde die Diagnose durch einen pathologischen Carter-Robbins-Test erhärtet.

Die Beachtung der Werte der Serumosmolalität bei dieser Gruppe zeigte einen besonders starken Anstieg (um 7-24 mOsm/kg) bei den 4 Patienten mit den niedrigsten Konzentrationsleistungen. Eine deutliche Hyperosmolalität fand sich bei Pat. Be.M. schon zu Beginn des Durstversuchs, mit einer Zunahme um 17 mOsm/kg am Ende der Durstperiode, sowie bei Pat. Sm.G. am Ende des Durstversuchs.

4. Verkürzte Durstversuche bei Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom unterschiedlicher Genese (s. Tab. 5)

Bei den Patienten dieser Gruppe wurde wegen der zu starken Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ein auf 5-8 Stunden verkürzter Durstversuch durchgeführt. Bei den Patienten H.G. und St. A. trat der Diabetes insipidus nach Hypophysektomie auf, bei R.A. und Wi.A. lag wiederum ein sog. idiopathischer Diabetes insipidus vor, während es sich bei Kr.A. um einen Fall des hereditären, renalen Diabetes insipidus handelte.

PATIENT	ALTER	DIAGNOSE	DAUER DES DURSTVERS.	GEWICHTS-ABNAHME		AUSGESCHIED. URINMENGE	KLEINSTES URINMINUTENVOL.	HÖCHSTE URIN-KONZENTRATION	SERUMOSMOLALITÄT	
			Std.	in kg	in %	ml	ml/min	mOsm/kg	mOsm/kg	
									BEG.	ENDE
H.G. ♂	28	Hypophysektomie	6	1,2	1,97	1025	1,79	148	282	292
St.A. ♀	53	"	8	1,3	2,14	1186	1,16	340	282	290
R.A. ♀	14	idiopath. D.i.	5	1,9	3,5	1610	3,75	49	283	297
Wi.A. ♀	21	"	6	1,6	2,38	676	0,46	322	288	295
Kr.A. ♂	12	heredit. ren. D.i.	6	2,6	3,9	3403	6,05	78	311	334

Tab. 5: Verkürzte Durstversuche bei Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom unterschiedlicher Genese

Das inhomogene Krankengut und die unterschiedliche Dauer der Durstversuche verboten auch hier eine Mittelwert- und Signifikanzberechnung. Im einzelnen betrachtet erreichten nur 2 Patienten noch leicht gegenüber dem Serum hypertone Urinosmolalitäten. (St.A. und Wi.A.). Praktisch kein Anstieg der Harnkonzentration während des Durstversuchs fand sich dagegen bei den restlichen Patienten. Die Diagnose eines nicht psychogen bedingten polyurisch-polydiptischen Syndroms wurde in diesen Fällen eindeutig schon durch die Ergebnisse des verkürzten Durstversuches bestätigt, was durch die zum Teil deutliche Erhöhung der Serumosmolalitäten am Ende der Durstversuche noch unterstrichen wird.

5. Bedeutung der Elektrolytmessung in Serum und Urin während des Durstversuchs.

Die Bestimmung von Natrium und Kalium in Serum und Urin konnte letztlich als Kontrolle für die Richtigkeit der gemessenen Osmolalitäten herangezogen werden, hatte aber sonst keine weitere diagnostische Bedeutung. Ein konstanter Kalium-Wert im Serum gab die Gewähr, daß keine ADH-Refraktärität der Tubuli durch eine etwaige Hypokaliämie vorlag.

6. Die Abbildungen 5 - 8 fassen die Ergebnisse der von uns bei den verschiedenen Patientengruppen durchgeführten Durstversuche zusammen und geben einen Überblick über die zum Teil signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.
(1 = Normalpersonen, 2a = Hypophysektomierte ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom, 2b = Hypophysektomierte mit polyurisch-polydiptischem Syndrom, 3 = Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom anderer Genese).

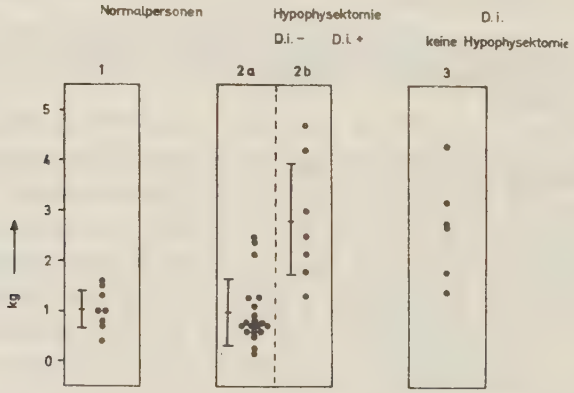


Abb. 5: Abnahme des Körpergewichts im Durstversuch (in kg)
Die Gewichtsabnahme von Gruppe 2b ist hoch signifikant gegenüber Gruppe 1 ($p < 0{,}0025$) und 2a ($p < 0{,}0005$) erhöht.

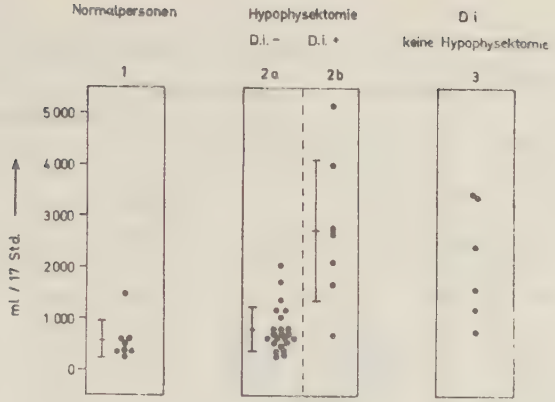


Abb. 6: Während des Durstversuchs ausgeschiedene Urinmenge (in ml/17 Std.)

Die Ausscheidung in der Gruppe 2a ist gegenüber Gruppe 1 nicht signifikant erhöht ($p < 0,1$), dagegen in der Gruppe 2b hoch signifikant gegenüber 1 und 2a erhöht (p jeweils $< 0,0005$).

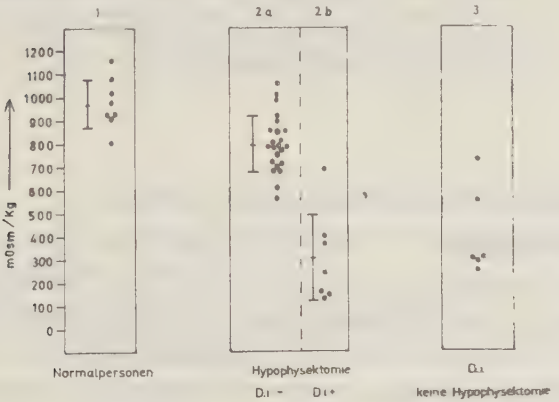


Abb. 7: Größte während des Durstversuchs erreichte Urinkonzentration (in mOsm/kg)

Die größte erreichte Urinkonzentration ist in der Gruppe 2b, aber auch in der Gruppe 2a hoch signifikant (p jeweils $< 0,0005$) gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt. Allerdings ist auch 2b gegenüber 2a hochsignifikant ($p < 0,0005$) erniedrigt.

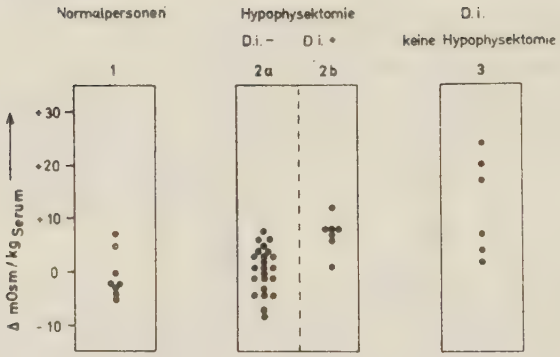


Abb. 8: Änderung der Serumosmolalität am Ende des Durstversuchs gegenüber dem Ausgangswert (in Δ mOsm/kg)

Bei Prüfung der Signifikanz für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben ist der Anstieg der Serumosmolalität in der Gruppe 2b hoch signifikant ($p < 0{,}0025$), im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2a.

III. Carter-Robbins-Test (s. Tab.6 und 7)

1. Normalpersonen

Wegen der Aufwendigkeit des Versuchs, u.a. auch wegen der Notwendigkeit, einen Blasenkatheter zu legen und der damit verbundenen Infektionsgefahr, verzichteten wir auf die Untersuchung eines Normalkollektivs, sondern führten den Test außer an Patienten mit Verdacht auf Diabetes insipidus nur an zwei Hypophysen- und nierengesunden Kontrollpersonen durch, ferner präoperativ an einem Patienten, der wegen Akromegalie zur Hypophysektomie vorgesehen war und keine klinischen Anzeichen für das Vorliegen eines Diabetes insipidus bot.

Deshalb müssen wir für die Angaben der Normalwerte auf die Normalkollektive aus den Arbeiten von CARTER und ROBBINS (53), PRICE

PATIENT	ALTER	BEGINN	n. H_2O	n. Inf.	Δ_{H_2O} - Inf.		n. ADH	$\Delta_{Inf.}$ - ADH	
					abs.	in %		abs.	in %
1a : Normalpersonen									
O.F. ♂	33	757	86	639	+553	+643	674	+35	+5,4
E.L. ♂	30	686	84	545	+461	+550	641	+96	+17,6
1b: Patient mit Akromegalie präoperativ									
Schw.J. ♂	37	855	149	561	+412	+276	593	+32	+5,7
2a : Hypophysektomierte Patienten ohne polyurisch - polydiptisches Syndrom									
K.E. ♂	64	740	693	369	-324	-47	520	+151	+41
A.H. ♂	62		570	650	+80	+12			
Ra.J. ♂	48	748	74	521	+447	+603			
Sch.G. ♂	45	958	118	485	+367	+311	527	+42	+9,0
E.K. ♂	36	953	255	798	+543	+213	848	+50	+6,2
F.F. ♂	40	678	90	524	+434	+482	564	+40	+7,6
L.K. ♂	49	601	173	305	+132	+76	561	+256	+84
2b : Hypophysektomierte Patienten mit polyurisch - polydiptischem Syndrom									
Scho.G. ♂	22	100	105	115	+10	+9,5	499	+384	+334
R.F. ♀	55	182	154	216	+62	+40	428	+212	+99
St.K. ♂	21	152	184	110	-74	-40	412	+302	+276
H.G. ♂	28	87	77	112	+35	+45	517	+405	+361
K.H. ♂	31	310	154	153	-1	-0,7	652	+499	+326
3 : Patienten mit polyurisch - polydiptischem Syndrom unterschiedlicher Genese									
Sm.G. ♂	23	147	149	156	+7	+4,6	243	+87	+56
K.K. ♂	28	107	79	85	+6	+7,5	591	+506	+595
W.K. ♂	33	168	178	128	-50	-29	501	+373	+291
S.M. ♀	51	222	139	174	+35	+25	505	+331	+290
Ste.K. ♂	45	421	123	283	+160	+130	546	+263	+93
M.W. ♂	27	277	78	414	+336	+430	525	+111	+27

Tab. 6: Carter-Robbins-Test: Verhalten der Urinosmolalität

Bedeutung der Abkürzungen:

n. H_2O = Urinosmolalität nach Wasserstoß

n. Inf.= Urinosmolalität nach Infusion von 2,5 % NaCl-Lösung

n. ADH = Urinosmolalität nach Gabe von 600 mE Pitressin

$\Delta_{H_2O\text{-Inf.}}$ = Anstieg (+) bzw. Abfall (-) der Urinosmolalität auf die Infusion von 2,5 %iger NaCl-Lösung hin

$\Delta_{Inf.\text{-ADH}}$ = Anstieg (+) bzw. Abfall (-) der Urinosmolalität auf i.v.-Gabe von 600 mE Pitressin gegenüber dem Wert nach Beendigung der Infusion

PATIENT	ALTER	n. H_2O	n. Inf.	Δ_{H_2O} - Inf. abs.	in %	n. ADH	$\Delta_{Inf.}$ - ADH abs.	in %
1a : Normalpersonen								
O.F. ♂	33	9,8	1,1	-8,7	-89	1,1	0	0
E.L. ♂	30	16,7	1,53	-15,2	-92,3	2,14	+0,61	+40
1b : Patient mit Akromegalie präoperativ								
Schw.J. ♂	37	10,2	2,54	-7,66	-75,1	2,54	0	0
2a : Hypophysektomierte Patienten ohne polyurisch - polydiptisches Syndrom								
K.E. ♂	64	0,8	4,5	+3,7	+462,5	1,67	-2,87	-64,5
A.H. ♂	62	1,67	0,8	-0,87	-52			
Ra.J. ♂	48	12,6	2,47	-10,1	-80,4			
Sch.G. ♂	45	6,66	5,3	-1,36	-19,7	3,33	-1,97	-37,8
E.K. ♂	36	3,2	0,66	-2,54	-79,4	0,73	+0,07	+10,6
F.F. ♂	40	16,0	4,4	-11,6	-72,5	2,5	-1,9	-43,2
L.K. ♂	49	6,4	6,18	-0,22	-3,5	2,67	-3,51	-58,1
2b : Hypophysektomierte Patienten mit polyurisch - polydiptischem Syndrom								
Scho.G. ♂	22	9,5	17,0	+7,5	+78,9	3,0	-14,0	-82,4
R.F. ♀	55	9,12	23,0	+13,8	+152	4,87	-18,13	-78,9
St.K. ♂	21	2,0	4,0	+2,0	+100	0,66	-3,34	-83,3
H.G. ♂	28	7,2	13,4	+6,2	+86,1	2,3	-11,1	-82,9
K.H. ♂	31	4,8	6,7	+1,9	+39,5	2,2	-4,5	-67,2
3: Patienten mit polyurisch - polydiptischem Syndrom unterschiedlicher Genese								
Sm.G. ♂	23	7,5	6,8	-0,7	-9,4	4,4	-2,4	-35,3
K.K. ♂	28	5,7	8,9	+3,2	+56,1	1,47	-7,43	-83,2
W.K. ♂	33	7,65	12,6	+4,95	+65,0	3,26	-9,43	-74,2
S.M. ♀	51	6,2	7,05	+0,85	+16,3	2,0	-5,05	-71,9
Ste.K. ♂	45	8,4	4,8	-3,6	-42,9	2,8	-2,0	-41,8
M.W. ♂	27	14,6	2,66	-11,9	-81,8	1,8	-0,86	-32,5

Tab. 7: Carter-Robbins-Test: Verhalten des Urinflusses (ml/min)

Die Abkürzungen entsprechen Tab. 6

und LAUENER (47) sowie von IRMSCHER (30) zurückgreifen, von denen besonders letzterer durch die Messung der Urinosmolalität aller Fraktionen des Carter-Robbins-Tests eine gute Vergleichsmöglichkeit mit unseren Resultaten bietet.

CARTER und ROBBINS errechneten auf Grund ihrer Ergebnisse bei 9 gesunden Kontrollpersonen einen Rückgang der Harnausscheidung während der 2,5 %igen NaCl-Infusion auf 7-26 % der Werte vor Beginn der Infusion.

Mit 89,9 $\pm$ 2,66 % ($\bar{x} \pm s$) ergab der Rückgang der Harnausscheidungsmenge bei den 8 gesunden Kontrollpersonen aus der Arbeit von IRMSCHER einen wesentlich engeren Normalbereich. Der entsprechende Anstieg der Harnkonzentration dieser 8 Probanden ergab einen $\bar{x} \pm s$-Wert von 620 $\pm$ 79 mOsm/kg; der 2s-Bereich geht also von 462 - 778 mOsm/kg.

PRICE und LAUENER fanden bei den von ihnen untersuchten 29 gesunden Kontrollpersonen nach Wasserbelastung eine Harnkonzentration von 40-115 ($\bar{x}$ = 71) mOsm/kg, nach 2,5 %iger NaCl-Infusion von 368-823 ($\bar{x}$ = 667), mithin einen Anstieg von ca. 300-750 mOsm/kg. Diese Differenz hinsichtlich des Anstiegs der Harnkonzentration infolge der hypertonen NaCl-Infusion im Carter-Robbins-Test bei den Normalkollektiven von IRMSCHER und PRICE und LAUENER kann man vielleicht auf die größere Anzahl der von PRICE und LAUENER untersuchten Normalpersonen zurückführen. Auch in dieser Arbeit wird deshalb ein Anstieg von 300 mOsm/kg und mehr als Ausdruck normalen Verhaltens im Carter-Robbins-Test gewertet. Dazu kommt als zusätzliches Kriterium ein Rückgang der Harnausscheidungsmenge um mindestens 70 %.

Wie aus Tab. 6 und 7 zu entnehmen ist, entsprachen unsere beiden Kontrollpersonen (1a), sowie auch der Patient mit der Akromegalie (1b), diesen Kriterien. Unter der Pitressin-Gabe erfolgte bei keinem dieser 3 Patienten ein weiterer Rückgang der Ausscheidungsmengen. Dagegen stieg die Harnkonzentration nochmals leicht an.

2. Patienten nach Hypophysektomie

Insgesamt führten wir bei 12 hypophysektomierten Patienten den Carter-Robbins-Test durch. 7 von ihnen boten keine Symptome

eines polyurisch-polydiptischen Syndroms (Gruppe 2a), die die anderen 5 Patienten (Gruppe 2b) deutlich zeigten.

Bei 2 Patienten der Gruppe 2a (K.E. und A.H.) war der Test nicht zu verwerten, da sich bei ihnen die erforderliche Basisausscheidung von 5 ml/min nach oraler Wassergabe nicht einstellte(s.auch Methoden, Kap.II). 3 Patienten von den restlichen 5 zeigten eine Reduktion ihrer Harnausscheidung infolge der 2,5 %igen NaCl-Infusion um mehr als 70 % und gleichzeitig eine Steigerung der Harnkonzentration um 434 - 543 mOsm/kg (Tab. 6, 7). Damit entsprachen sie den oben angeführten Kriterien für normales Verhalten im Carter-Robbins-Test. Dagegen wäre nach den Kriterien von CARTER und ROBBINS der Patient Sch.G. verdächtig im Hinblick auf einen Diabetes insipidus gewesen, da bei ihm das Harnvolumen nach der NaCl-Infusion nur um 19,7 % zurückging und auch nach Pitressin-Gabe mit 37,8 % eine weitere deutliche Abnahme zeigte. Das Vorliegen eines mit 367 mOsm/kg ausreichenden - siehe oben - Anstiegs der Harnkonzentration auf die NaCl-Infusion sprach jedoch als zuverlässigeres Kriterium für eine ausreichende ADH-Sekretion, wie auch die nur geringe Steigerung der Harnkonzentration durch exogen zugeführtes Pitressin bestätigte.

Der letzte Patient dieser Gruppe, L.K., der klinisch, 6 Wochen nach Hypophysektomie, keinerlei Anzeichen für einen Diabetes insipidus bot, zeigte ebenfalls kaum einen Rückgang des Harnvolumens auf die NaCl-Infusion hin. Hinsichtlich der Harnkonzentration dagegen war hier sowohl ein Anstieg auf die NaCl-Infusion hin - mit 132 mOsm/kg etwa halb so groß wie der von Normalen oben geforderte Mindestanstieg - als auch ein deutlicher Anstieg von 256 mOsm/kg auf die Pitressingabe festzustellen. Die Harnkonzentrationswerte dieses Patienten in den entscheidenden Phasen des Carter-Robbins-Tests (Beginn, nach Wasserstoß, nach NaCl-Infusion und nach Pitressingabe) sind in Abb. 9 im Vergleich zu den Werten ($\bar{x} \pm s$-Bereich) der eindeutig positiv und negativ reagierenden Probanden bildlich dargestellt, wodurch die Lage des Pat. L.K. "zwischen" diesen beiden Gruppen besonders deutlich wird. Es dürfte sich also, in Übereinstimmung mit den diesbezüglichen Angaben IRMSCHERs (30), um einen sog. inkompletten oder partiellen Diabetes insipidus handeln.
Das Auftreten solcher Zeichen des ADH-Mangels nach Hypophysektomie, ohne daß klinisch ein polyurisch-polydiptisches Syndrom besteht, ist auch von anderen Autoren beschrieben worden (71).

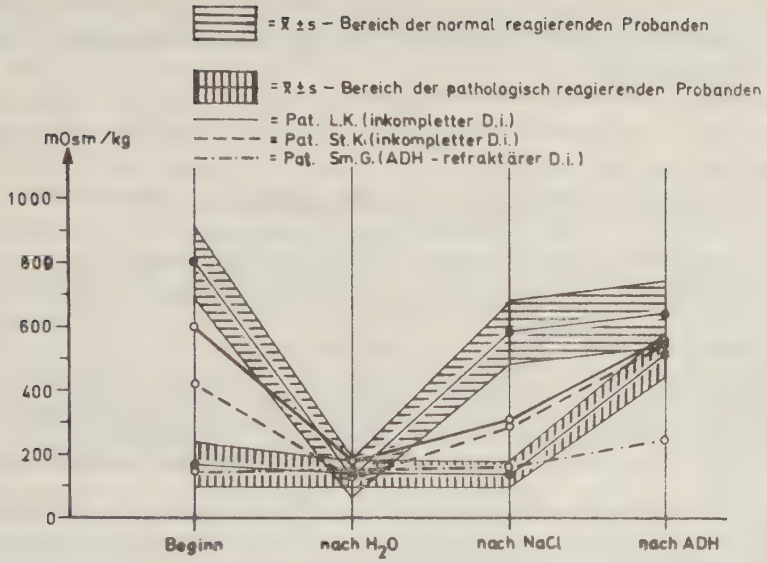


Abb. 9: Das Verhalten der Urinkonzentration (in mOsm/kg) während der verschiedenen Phasen des Carter-Robbins-Testes
Einzelheiten im Text

In Gruppe 2b (5 hypophysektomierte Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom) zeigten alle Patienten ein für den kompletten, zentralen Diabetes insipidus typisches Verhalten im Carter-Robbins-Test. Auf die Infusion von 2,5 %igem NaCl erfolgte keine Abnahme des Harnflusses, sondern sogar noch eine Zunahme um 39,5-152 %. Auch ein deutlicher Anstieg der Harnkonzentration auf die Infusion hin blieb bei allen Patienten dieser Gruppe aus. Erst die Pitressingabe führte hier zu Abnahme der Harnvolumina um 67,2-83,3 % und zum Anstieg der Harnkonzentration um 212-499 mOsm/kg.

Auch in dieser Gruppe erreichte ein Patient (St.K.) die eigentlich erforderliche Basisausscheidung nach Wassergabe von 5 ml/min nicht. Besonders durch die Beachtung der Harnkonzentrationswerte war das Ergebnis dieses Versuchs dennoch verwertbar und zuverlässig.

3. Carter-Robbins-Teste bei Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom, das nicht auf eine Hypophysektomie zurückzuführen ist.

Von den 6 Patienten dieser Gruppe zeigten die Pat. K.K., W.K. und S.M. im Carter-Robbins-Test eine Reaktion, wie sie für den kompletten, zentralen Diabetes insipidus typisch ist.

Bei Pat. Sm.G., bei dem die NaCl-Infusion ebenfalls keine Steigerung der Harnkonzentration zur Folge hatte, kam es auch nach Pitressingabe zu einem Rückgang des Harnflusses um nur 35,3 % und einem Anstieg der Harnkonzentration um nur 87 mOsm/kg auf 243 mOsm/kg, also unterhalb der Serumisotonie. Auch dieses Verhalten ist in Abb. 9 dargestellt. Wie die ebenfalls durchgeführte osmotische Diurese bestätigte, lag bei diesem Patienten eine weitgehende ADH-Refraktärität der Niere, wahrscheinlich, wie schon erwähnt, infolge diabetischer Nephropathie, die sich auch in verminderter Inulin- und PAH-Clearance äußerte, vor.

Im Falle des Pat. Ste.K. zeigten sich Abnahme des Harnflusses und Zunahme der Harnkonzentration sowohl auf die NaCl-Infusion, als auch auf die Pitressingabe hin. Auch hier lag also ein inkompletter Diabetes insipidus vor (s.Abb.9), der allerdings bei diesem Patienten klinisch seit 1963 mit Trink- und Ausscheidungsmengen um 8 l pro Tag imponierte.

Bei Pat. M.W. war erstmals 1959 zunehmendes Durstgefühl aufgetreten. 1965 bewegten sich bei einer Untersuchung in der Universitätsklinik Bonn Ein- und Ausfuhr um 8-9 l pro Tag. Im Pitressin- und Nikotintest reagierte er dort positiv im Sinne eines Diabetes insipidus. Der von uns durchgeführte Carter-Robbins-Test dagegen zeigte ein gutes Ansprechen auf die NaCl-Infusion mit einer Steigerung der Harnkonzentration um 336 auf 414 mOsm/kg und einer Einschränkung der Harnausscheidungsmenge um 81,8 %. Allerdings wurde die Harnkonzentration durch die Pitressingabe nochmals um 111 mOsm/kg erhöht. Insgesamt ein Ergebnis, das auf eine psychogen bedingte Polydipsie schließen läßt, wofür auch das Ergebnis des Durstversuches spricht. Die, gegenüber dem Verhalten von Gesunden, dennoch etwas eingeschränkten Werte der Harnkonzentration im Durstversuch bzw. des Anstiegs auf die 2,5 %ige NaCl-Infusion im Carter-Robbins-Test lassen sich durch die seit langem bestehende Überwässerung erklären, da eine Einschränkung der Konzentrierfähigkeit infolge andauernder Überwässerung bekannt ist (72,47).

Das Verhalten der Serumosmolalität in den verschiedenen Phasen des Carter-Robbins-Tests ließ keine Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen erkennen. Unter der Wasserbelastung nahm sie durchschnittlich um 6-10 mOsm/kg ab. Da auch die beiden oben erwähnten Patienten, bei denen unter Wasserbelastung keine genügende Basisausscheidung zustande kam, trotzdem diese Abnahme der Serumosmolalität zeigten, wie es auch bei Untersu-

chungen anderer Autoren der Fall war (54), konnte das Ausbleiben der Diurese nicht an der mangelnden Resorption des Wassers aus dem Intestinum in die Blutbahn liegen. Vielmehr muß hier eine stark verzögerte Ausscheidung, die die verschiedensten Ursachen haben kann, angenommen werden.

Die Infusion von 2,5 %igem NaCl bewirkte einen Anstieg der Serumosmolalität von durchschnittlich 6-10 mOsm/kg, im Extremfall (Pat. S.M., Gruppe 3) sogar 26 mOsm/kg, während durch die Pitressingabe die Serumosmolalität nicht wesentlich beeinflußt wurde.

Bei Pat. K.H. (Gruppe 2b) bewegten sich die Serumosmolalitäten mit Werten um 350 mOsm/kg stark außerhalb der Norm, wie auch die Serum-Natrium-Werte um 160 mVal/l.

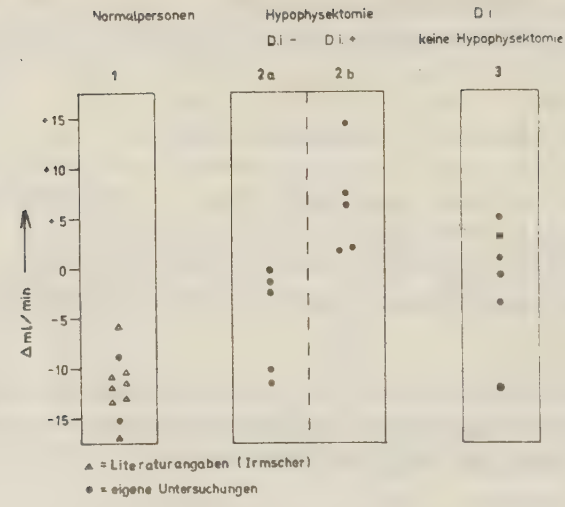
Wie auch im Durstversuch waren die Werte der Serum- und Urinelektrolyte nur als Bestätigung für die Korrektheit der Osmolalitätsmessungen anzusehen. Eine weitere diagnostische Bedeutung hatten sie nicht.

Die Abbildungen 10 und 11 stellen zusammenfassend die Veränderungen von Urinfluß und -konzentration auf die Infusion von hypertoner NaCl-Lösung hin bei den verschiedenen Patientengruppen dar. Auch hier bedeutet Gruppe 1 = Normalpersonen, 2a = Hypophysektomierte ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom, 2b = Hypophysektomierte mit polyurisch-polydiptischem Syndrom, 3 = Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom anderer Genese

IV. Osmotische Diurese (s. Tab. 8)

1. Ergebnisse von Normalpersonen

Aus den gleichen Gründen wie beim Carter-Robbins-Test verzichteten wir auch bei dieser Untersuchung auf die Erstellung eines eigenen Normalbereichs. Wir müssen deshalb auch hier auf die von anderen Autoren ermittelten Normalbereiche für die beiden maßgebenden Kriterien zur Bewertung einer osmotischen Diurese, nämlich des Regressionskoeffizienten b und der maximalen tubulären



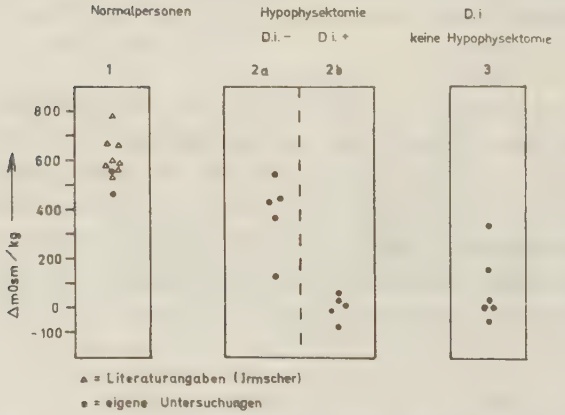


Abb.10 und 11: Änderung des Harnflusses in Δ ml/min (Abb.10) und der Urinkonzentration in Δ mOsm/kg (Abb.11) nach Beendigung der Infusion von 2,5 %iger NaCl-Lösung im Carter-Tobbins-Test

In Gruppe 2a und 3 je ein Fall von inkomplettem Diabetes insipidus, in Gruppe 3 ein Fall von psychogener Polydipsie. Die Abgrenzung des inkompletten Diabetes insipidus vom normalen und komplett pathologischen Verhalten wird in Abb.11 d.h. bei Beachtung der Änderung der Urinkonzentration deutlicher.

PATIENT	ALTER	V ml/min vor ADH	V ml/min nach ADH	b vor ADH	b nach ADH	r vor ADH	r nach ADH	$T^c_{H_2O}$ ml/min/1,73 m² vor ADH	$T^c_{H_2O}$ ml/min/1,73 m² nach ADH	C_{In} ml/min/1,73 m²	C_{PAH} ml/min/1,73 m²	mOsm i.S. mOsm/kg	Na^+ im Serum mVal/l	K^+ im Serum mVal/l
1: NORMALPERSONEN														
D.N. ♂	29	6,0-13,4	16,2-18,7	1,24	1,6	0,989	0,997	8,36	11,0 *	94,5		287-292	137-122	4,5-4,4
F.E. ♂	49	7,0-14,2		1,23		0,994		8,17				292-291		
2a: HYPOPHYSEKTOMIERTE PATIENTEN OHNE POLYURISCH - POLYDIPTISCHES SYNDROM														
E.F. ♂	54	5,4-12,3	12,2-17,6	0,98	1,0	0,994	0,985	2,51	4,41	93	708	293-301	151-137	3,9-5,3
Schö.M.♂	33	6,0- 9,6	11,0-13,0	1,08	0,91	0,942	0,927	4,82	3,91	64		294-301	142-135	4,1-4,9
L.G. ♂	31	5,2-12,8	11,3-14,8	0,93	1,49	0,988	0,989	5,07	9,88	164	900	277-287	146-137	3,8-4,1
Ei.K. ♀	50	5,2-13,0	11,3-13,4	1,1	1,22	0,993	0,902	4,41	6,58	84,5	421	285-303	139-126	3,7-4,0
Gr.E. ♂	66	6,4-21,6	20,6-23,6	0,84	1,1	0,999	0,997	-0,5	1,69	42	273	272-290	134-120	3,7-5,1
Schn.M.♂	47	5,2-12,3	11,2-16,4	1,06	1,28	0,989	0,996	4,28	5,82	128	637	278-285	146-128	3,7-4,9
A.W. ♂	55	6,7-14,3	15,2-19,6	0,89	1,09	0,992	0,998	2,54	6,24	90	835	281-290	140-127	4,4-5,3
W.A. ♂	28	7,1-13,5	10,2-14,7	0,86	1,32	0,992	0,980	0,43	6,18	76	469	277-284	141-128	4,0-4,9
F.M. ♀	61	4,0- 7,3		0,96		0,997		-0,43	2,52*	144	653	294-310	145-131	4,1-4,1
2b: HYPOPHYSEKTOMIERTER PATIENT MIT POLYURISCH - POLYDIPTISCHEM SYNDROM														
H.J. ♂	55	14,0-20,5	10,0-14,8	0,7	1,24	0,931	0,977	-6,1	5,16	102	576	297-314	150-132	3,9-4,4
3: PATIENTEN MIT POLYURISCH - POLYDIPTISCHEM SYNDROM ANDERER GENESE														
Sm.G. ♂	23	11,2-20,4		0,8		0,986		-4,98	0,46*	89	507	295-314	134-120	4,6-4,8
Sm.G. ♂	23	7,6-14,0	10,4-22,4	0,77	0,99	0,996	0,996	-5,4	-1,35	40	197	295-305	143-133	4,2-5,3
Be.M.♀	55	15,3-27,5	15,7-23,5	0,45		0,861		-12,1	3,1 *	129	651	325-341	146-136	4,5-5,6
Ha.L. ♀	19	10,5-16,9	16,2-17,9	0,74	1,34	0,987	0,987	-5,87	6,46	79	461	288-305	145-138	4,6-4,8
R.A. ♀	14	13,7-18,3	13,0-16,3	0,75	1,07	0,976	0,974	-12,87	3,33	83	601	295-317	144-129	3,7-4,5
Wi.A. ♀	21	14,7-22,5	9,4-11,3	1,06	1,48	0,987	0,989	-5,25	4,6 *	154	804	291-302	149-138	3,9-4,3
Schw.H. ♀	28	13,6-29,0	20,0-21,6	0,67		0,940		-9,63	3,1 *	175	980	330-345	150-142	5,4-5,5

*: Diese Werte für $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe wurden nicht bei einer Diurese von 20 ml/min berechnet, da entweder der Wert für b stark von 1 differierte oder nach ADH-Gabe eine Berechnung von b nicht möglich war.

Tab. 8: Osmotische Diurese

Erklärung der Abkürzungen:

V = Urinfluß (ml/min) im Verlauf der osmotischen Diurese

b = Regressionskoeffizient der Beziehung C_{osm} - V

r = Korrelationskoeffizient der Beziehung C_{osm} - V

$T^c_{H_2O}$ = tubuläre Rückdiffusionskapazität, bestimmt bei einem Urinfluß von 20 ml/min (in ml/min/1,73 m² Körperoberfläche)

C_{In} = Inulinclearance (Glomerulumfiltrat)

C_{PAH} = Paraaminohippuratclearance (renaler Plasmafluß)

mOsm i.S. = Serumosmolalität zu Beginn (1.Wert) und zu Ende (2.Wert) der osmotischen Diurese

Na^+ bzw. K^+ = Natrium- bzw. Kaliumkonzentrationen im Serum zu Beginn und zu Ende der osmotischen Diurese

Rückdiffusionskapazität $Tm^c_{H_2O}$ bzw. $T^c_{H_2O}$, wenn der Wert wie bei (61) und in dieser Arbeit durch Extra- oder Intrapolation bei einer Diurese von 20 ml/min ermittelt wurde, zurückgreifen, wie sie z.B. von BUCHBORN (26) zusammengestellt wurden. Als Kontrollmöglichkeit aus eigenen Untersuchungen bieten sich lediglich die Ergebnisse von 2 Patienten (D.N. und F.G. in Tab. 8) an, die sich wegen Verdachts auf eine diabetische Stoffwechsellage (D.N.) bzw. einen Hypophysentumor (F.G.), der sich in beiden Fällen nicht bestätigte, in stationärer Behandlung befanden.

Der 2s-Bereich von b beträgt bei (61) 1,033 ± 0,15, bei (73) 0,996 ± 0,174 und bei (65) 1,114 ± 0,224. Für $T^c_{H_2O}$ bzw. $Tm^c_{H_2O}$ wurden 2s-Bereiche von 5,1 ± 3,0 (61), 5,47 ± 1,86 (73), 4,99 ± 1,6 (65) und 6,55 ± 1,74 (74), jeweils in ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche, ermittelt.

Verglichen mit diesen Angaben aus der Literatur liegen die entsprechenden Werte der von uns untersuchten, oben erwähnten beiden Normalpersonen mit 1,24 und 1,23 für b, sowie 8,36 und 8,17 für $T^c_{H_2O}$, relativ hoch, fallen jedoch hinsichtlich b noch in den 2s-Bereich von (65), hinsichtlich $T^c_{H_2O}$ in den von (74).

2. Ergebnisse bei Patienten nach Hypophysektomie

Wir führten bei insgesamt 10 hypophysektomierten Patienten eine osmotische Diurese durch. Nur bei einem von ihnen bestand ein polyurisch-polydiptisches Syndrom (Pat. H.J.) mit Trink- und Ausscheidungsmengen von 4-5 l pro Tag. Dieser Patient wird zusammen mit den anderen Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom unterschiedlicher Genese besprochen. Von den übrigen 9 hypophysektomierten Patienten zeigten 7 mit Werten für b von 0,89 - 1,1 eine gute Übereinstimmung mit den oben zitierten Normalbereichen. Bei 6 dieser 7 Patienten können auch die Werte für $T^c_{H_2O}$ von 2,51 - 5,07 noch als normal angesehen werden, zumindest bei Berücksichtigung des entsprechenden 2s-Bereichs von (61). Dagegen war $T^c_{H_2O}$ - bei einem normalen Wert für b mit 0,96 - bei Pat. F.M. stark eingeschränkt. Die sich im Diagramm Harnminutenvolumen - osmolale Clearance (C_{osm}) ergebende Kurve überkreuzte hier den isoosmotischen Parameter, so daß $T^c_{H_2O}$ bei 20 ml/min Harnfluß mit -0,34 ml/min/173 m^2 sogar einen negativen Wert annahm.

Nach ADH-Gabe bekam $T^c_{H_2O}$ mit +2,52 ml/min/1,73 m^2 wieder eine normale Größe. Da die Untersuchung bei dieser Patientin nur wenige Wochen nach Hypophysektomie durchgeführt worden war, liegt die Annahme nahe, daß der erniedrigte Wert von $T^c_{H_2O}$ in diesem Falle Folge einer noch nicht ganz ausreichenden ADH-Produktion war.

Bei den Patienten Gr.E. und W.A. lag eine Erniedrigung der Werte sowohl von b, als auch von $T^c_{H_2O}$ vor. Der Regressionskoeffizient b nahm bei Pat. Gr.E. den Wert von 0,84 an, was schon einem deutlich hypotonen Diuresezuwachs entspricht. Die Harnkonzentration sank hier auf einen dem Serum gegenüber hypotonen Wert, weshalb auch $T^c_{H_2O}$ bei einem Harnfluß von 20 ml/min mit -0,5 ml/min/1,73 m^2 negativ wurde (Abb.12)

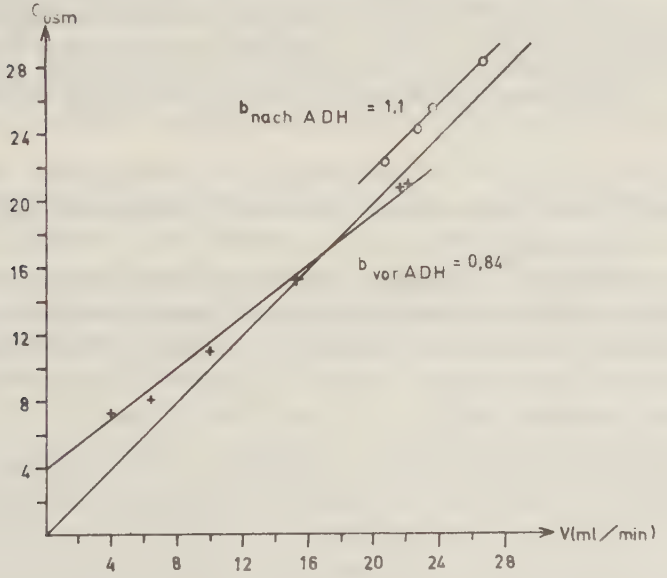


Abb. 12: Osmotische Diurese bei Pat. Gr.E., inkompletter Diabetes insipidus nach Hypophysektomie

$T^c_{H_2O}$ vor ADH (bei einem Harnfluß von 20 ml/min) mit -0,5 ml/min/1,73 m^2 pathologisch, nach ADH zu geringer Anstieg auf 1,69 ml/min/1,73 m^2. Weitere Einzelheiten siehe Text.

Nach ADH-Gabe normalisierte sich b (auf 1,1), während $T^c_{H_2O}$ mit 1,69 zwar positiv wurde (Abb.12), aber immer noch außerhalb der oben zitierten 2s-Bereiche lag. Dieser Patient hatte nach seiner schon einige Jahre zurückliegenden Hypophysektomie die ihm vorgeschriebene Substitutionstherapie nicht eingehalten. Da es trotzdem zu keinen ernsten Ausfallserscheinungen gekommen war, ist ein verbliebener Hypophysenrest anzunehmen, dessen Hinterlappenanteil zwar unter normalen Verhältnissen den Flüssigkeitshaushalt in Ordnung halten konnte, nicht jedoch unter den verstärkten Anforderungen einer osmotischen Diurese. Dazu würde auch die verhältnismäßig normale Konzentrationsleistung von 782 mOsm/kg im Durstversuch passen. Eine Folge der HVL-Insuffizienz und der nicht konsequent durchgeführten Substitutionstherapie dürften auch die niedrigen Clearance-Werte darstellen, nämlich 41 ml/min/1,73 m^2 in der Inulin- und 273 ml/min/1,73 m^2 in der PAH-Clearance.

Auch bei Pat. W.A. fand sich mit b = 0,86 und $T^c_{H_2O}$ = 0,43 ml/min/1,73 m^2 eine Einschränkung beider Werte, wie auch eine Verminderung der Clearance-Ergebnisse, wenn auch nicht so stark wie im vorhergehenden Fall. Bei diesem Patienten dürfte der Grund dafür wieder in der erst wenige Wochen zurückliegenden Hypophysektomie zu finden sein. Nach ADH-Gabe war hier eine deutliche Vergrößerung der Werte von $T^c_{H_2O}$ (auf 6,18) und b (auf 1,32) festzustellen, wobei man bei letzterem Wert schon von einem hypertonen Diuresezuwachs sprechen kann.

Allerdings ist die Verwertbarkeit der Veränderung von b und $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe sehr eingeschränkt, da in unserer Untersuchungsreihe b und $T^c_{H_2O}$ mit einer Ausnahme (Pat. Schö.M.) nach ADH-Gabe auch dann teilweise beträchtlich anstiegen, wenn sie vor ADH-Gebe schon im Bereich der Norm lagen. Auch ZAK und MA (61) bemerkten bei einer entsprechenden Versuchsanordnung nach ADH-Gabe Veränderungen von b und $T^c_{H_2O}$, über deren Ursache sie sich nicht im klaren waren.

Eine Erklärung dafür gibt BUCHBORN an, der nach vasokonstriktorischen Dosen (ca. 1,5 E) von Vasopressin eine reversible Zunahme von $T^c_{H_2O}$ bemerkte (26). Nach seiner Ansicht ist dafür eine plötzliche Zunahme der Nierenmarkhypertonizität verantwortlich, die durch plötzliche Durchflußminderung im vaskulären Gegenstromsystem bei verminderter PAH-Clearance zustandekomme.

Auch bei uns könnte diese Erklärung für die teilweise erheblichen Änderungen von b und $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe zutreffen, zumal zu diesem Zeitpunkt die Zeichen generalisierter Vasokonstriktion immer zu erkennen waren. Ferner war auch bei einigen unserer

Fälle die Reversibilität der $T^c_{H_2O}$-Zunahme nach ADH-Gabe festzustellen, besonders bei den Patienten Schö.M., E.F. und E.K. Hier war in den Perioden unmittelbar nach ADH-Gabe immer ein Anstieg der Harnkonzentration zu erkennen, in den folgenden dann ein langsamer Rückgang auf den früheren Stand. Nur bei Pat. L.G. folgte der ADH-Gabe eine Zunahme der Harnkonzentration um fast 100 mOsm/kg, die auch in den folgenden Perioden kaum zurückging. Daraus resultieren die starken Vergrößerungen von b (auf 1,49) und $T^c_{H_2O}$ (auf 9,88), obwohl die Werte schon vor ADH-Gabe normal waren.

Die Aussagefähigkeit der Werte von b und $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe durch diese unkontrollierbaren Einflüsse ist also stark geschmälert. Insbesondere ist es im Einzelfall kaum zu klären, ob eine Zunahme der Harnkonzentration und damit von $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe aufgrund eines diskreten ADH-Mangels allein oder des von BUCHBORN angegebenen Mechanismus erfolgt, wenn $T^c_{H_2O}$ schon vor ADH-Gabe im Normbereich liegt.

3. Ergebnisse bei Patienten mit polyurisch-polydiptischem Syndrom

Wie schon im Methodikteil beschrieben, ist die osmotische Diurese bei Vorliegen eines ADH-Mangels gekennzeichnet durch die Negativität von $T^c_{H_2O}$ oder, umgekehrt ausgedrückt, durch eine positive freie Wasserclearance (C_{H_2O}). Ferner liegt im allgemeinen ein hypotoner Diuresezuwachs vor, d.h. C_{H_2O} wird mit zunehmender Diurese größer und erreicht kein Maximum. BUCHBORN hat jedoch den Fall einer Patientin mit heterozygotem Diabetes insipidus renalis beschrieben, bei der sich aus der osmotischen Diurese ein konstanter Wert für $T^c_{H_2O}$ mit -2,9 ml/min/1,73 m^2 ergab (26). Auch die Untersuchung unserer Patientin Wi.A. brachte ein ähnliches Ergebnis (Abb. 13). Hier kennzeichnete ein Wert für b von 1,06 den isotonen Diuresezuwachs; dementsprechend war $T^c_{H_2O}$ hier konstant bei einem Wert von -5,25 ml/min/1,73 m^2. Wie sich nach ADH-Gabe herausstellte, handelte es sich hier um einen zentralen Diabetes insipidus, da dann die Werte für $T^c_{H_2O}$ mit +4,0 - 5,2 ml/min/1,73 m^2 normal waren.

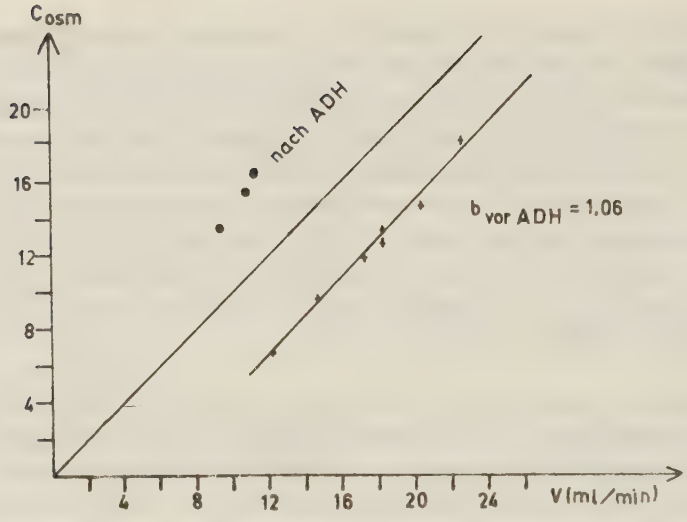


Abb. 13: Osmotische Diurese bei einer Pat. mit zentralem Diabetes insipidus (Wi.A.)

$T^c_{H_2O}$ war zwar vor ADH-Gabe (bei 20 ml/min) mit -5,25 ml/min/1,73 m^2 negativ, trotzdem ergab sich vor ADH-Gabe ein isotoner Diuresezuwachs (b = 1,06). Nach ADH-Gabe waren die Werte für $T^c_{H_2O}$ deutlich positiv.

Bei allen anderen Patienten dieser Gruppe lag vor ADH-Gabe mit Werten für b von 0,45 - 0,8 ein deutlich hypotoner Diuresezuwachs vor. Die Werte von $T^c_{H_2O}$ - keine Maximalwerte, sondern wiederum nur zu Vergleichszwecken für einen Harnfluß von 20 ml/min gültig - umfaßten einen Bereich von -4,98 bis -12,87 ml/min/1,73 m^2, wobei sich eine Gruppe von 4 Patienten (Sm.G., H.J., Ha.I., Wi.A.) mit Werten von -5 bis -6 ml/min/1,73 m^2 von den übrigen 3 Patienten (Be.M., R.A., Schw.H.) mit Werten von -9,6 bis -12,9 ml/min/1,73 m^2 trennen ließ (Tab.9). Diese Werte für $T^c_{H_2O}$ korrelierten recht gut (r = 0,895) mit dem klinischen Schweregrad des Diabetes insipidus, gemessen an der täglichen ausgeschiedenen Urinmenge (s.Tab. 9).

Die Werte für $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe lagen bei diesen Patienten im Normbereich, außer im Falle des Pat. Sm.G.

PATIENT	$T^c_{H_2O}$ ml/min/1,73 m²	URINAUSSCHEIDUNG PRO TAG l
Sm.G.	-5,4	6 - 7
H.J.	-6,1	3 - 5
Ha.I.	-5,87	4 - 5
Wi.A.	-5,25	2,7 - 4,5
Be.M.	-12,1	10
R.A.	-12,87	17,5
Schw.H.	-9,63	12 - 13

Tab. 9: Beziehung zwischen der tubulären Rückdiffusionskapazität $T^c_{H_2O}$ (bestimmt in der osmotischen Diurese bei einem Harnfluß von 20 ml/min) und der Urinausscheidung pro Tag bei Patienten mit Diabetes insipidus

Bei diesem Patienten, bei dem seit längerer Zeit ein Diabetes insipidus und mellitus nebeneinander bestanden, wurden im Abstand von 8 Monaten 2 osmotische Diuresen durchgeführt, da die erste keine volle Klarheit über die renale oder hypophysäre Genese des Diabetes insipidus gebracht hatte.

Bei der ersten Untersuchung war ADH als einmalige Injektion gegeben worden, so daß eine Bestimmung von b nach ADH-Gabe nicht möglich war. Jedoch war der Urin einer Sammelperiode nach ADH-Gabe noch leicht hyperton gegenüber dem Serum, so daß sich ein $T^c_{H_2O}$ von 0,46 ml/min/1,73 m² ergab. Bei der zweiten Untersuchung (Abb. 14) dagegen blieb $T^c_{H_2O}$ nach ADH-Gabe in allen Fraktionen negativ, jedoch konstant; so daß sich mit b = 0,99 ein isotoner Diuresezuwachs ergab, gegenüber b = 0,77 vor ADH-Gabe. Zusätzlich zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Clearancewerte gegenüber der ersten Untersuchung.

Diese fast vollständige ADH-Refraktärität dürfte, wie schon bei dem Durstversuchsergebnis desselben Patienten erörtert wurde (Ergebnisse, Kap.II), Folge der Nierenveränderungen nach lange bestehendem Diabetes mellitus sein.

Abbildung 15 faßt noch einmal die vor ADH-Gabe an unserem Krankengut ermittelten Werte für den Regressionskoeffizienten b und $T^c_{H_2O}$ zusammen.

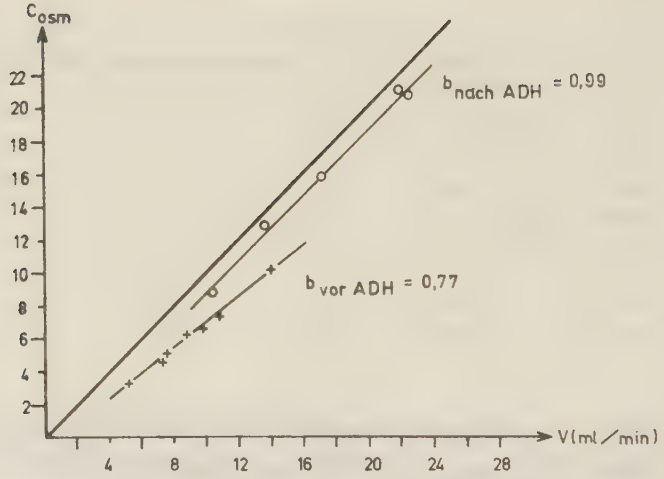


Abb. 14: Osmotische Diurese bei einem Pat. mit ADH-refraktärem Diabetes insipidus (Sm.G.)
Die Werte für $T^c_{H_2O}$ lagen vor und nach ADH-Gabe im negativen Bereich. Das Nichtansprechen auf ADH dürfte auf Nierenveränderungen infolge lange bestehendem Diabetes mellitus beruhen.

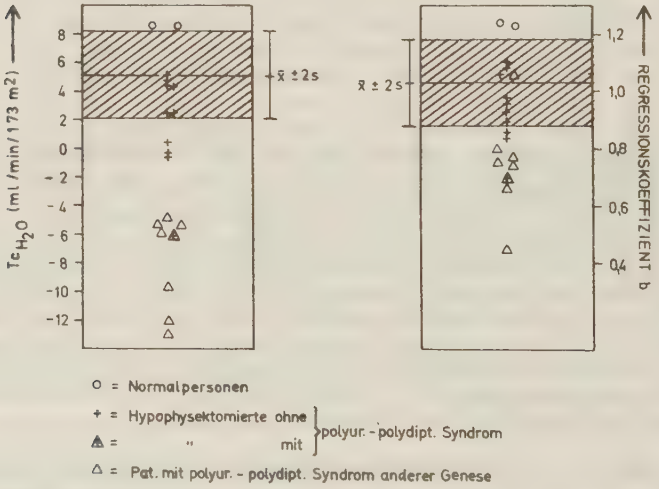


Abb. 15: $T^c_{H_2O}$ bei einer Diurese von 20 ml/min und Regressionskoeffizient b bei der osmotischen Diurese der von uns untersuchten Patienten
Der Normalbereich ($\bar{x} \pm 2s$) für $T^c_{H_2O}$ und den Regressionskoeffizienten b ist schraffiert dargestellt und stammt aus den Untersuchungen von ZAK, BRUN und SMITH (61).

Verhalten der PAH- und Inulin-Clearancewerte, der Serumosmolalität und der Elektrolyte während der osmotischen Diurese

Bei den Ergebnissen der Inulin- und PAH-Clearance war keine einheitliche Tendenz festzustellen. Hier können sich mehrere Einflüsse überschneiden:

1. bringt die osmotische Diurese eine Zunahme der Nierendurchblutung um ca. 20 % und des Glomerulumfiltrats um ca. 6 % mit sich (26).

2. wurde das Glomerulumfiltrat bei Hypophysektomierten (75) und bei Patienten mit Diabetes insipidus (76,30) erniedrigt gefunden.

Von den von uns untersuchten 10 hypophysektomierten Patienten wiesen nur 4 (Schö.M., E.K., Gr.E., W.A.) sicher eingeschränkte Werte für die Inulin- und PAH-Clearance unter den Bedingungen der osmotischen Diurese auf.

Bei den Patienten mit Diabetes insipidus waren es neben Pat. Sm.G., bei dem die Verminderung der Clearancewerte ihren Grund hauptsächlich in rein renalen Ursachen haben dürfte, nur die Patientinnen Ha.I. und R.A. (bei letzterer nur das Glomerulumfiltrat).

Dafür waren bei Pat. Wi.A. und Schw.H. die Werte des Glomerulumfiltrats, bei letzterer auch des renalen Plasmaflusses, erhöht. Ein solches Verhalten wurde vor allem bei Patienten mit psychogener Polydipsie gefunden (76), was aber bei unseren beiden Patientinnen nicht zutrifft.

Die Serumosmolalität stieg während der osmotischen Diurese als Ausdruck der Dehydratation bei allen Patienten an, und zwar bei den Pat. ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom um 6-18 mOsm/kg, bei den Patienten mit erwiesenem Diabetes insipidus um 10-22 mOsm/kg.

Dagegen zeigte sich als Ausdruck der erhöhten Natriurese ein Absinken des Natrium-Spiegels im Serum von 7-18 mVal/l bei den

Pat. ohne und von 4 - 15 mVal/l bei den Pat. mit Diabetes insipidus. Die Messung des Kalium-Spiegels während der osmotischen Diurese war wichtig, da bei einer Hypokaliämie ein durch ADH nicht zu beeinflussender hypotoner Diuresezuwachs nachgewiesen wurde (26).

Mit Werten zwischen 3,7 und 5,4 mVal/l bewegten sich die Kalium-Spiegel unserer Patienten jedoch im Rahmen der Norm. Es war bis zum Ende des Versuchs ein Anstieg des Kalium-Wertes um 0,1 - 1,4 mVal/l zu erkennen, wobei keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes insipidus auftraten.

V. Vergleich der einzelnen diagnostischen Methoden zur Feststellung eines Diabetes insipidus

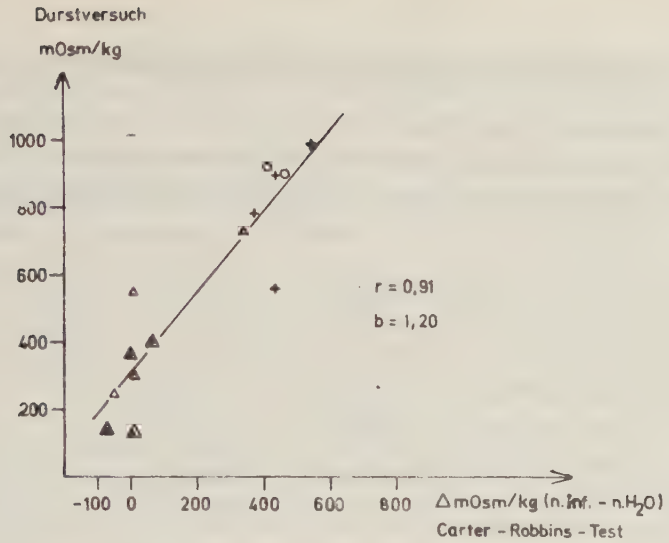
1. Durstversuch gegenüber Carter-Robbins-Test:

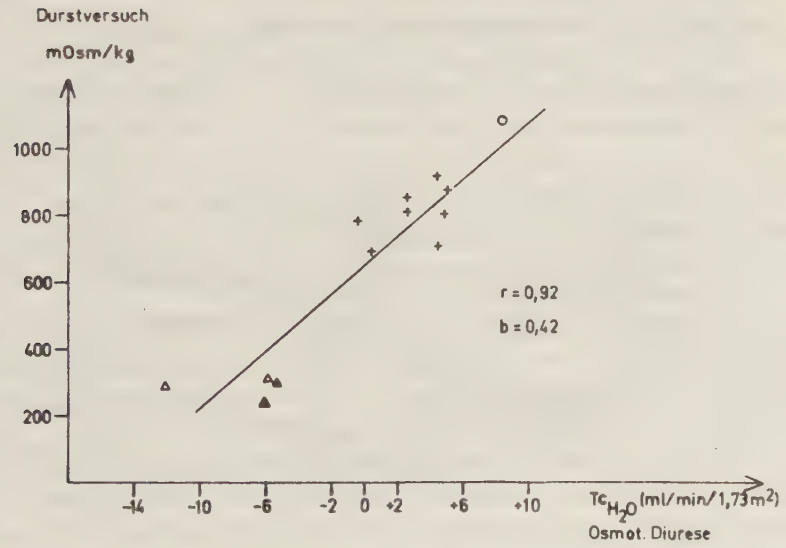
Als Parameter wurden hier für den Durstversuch die größte erreichte Urinkonzentration in mOsm/kg und für den Carter-Robbins-Test der Anstieg der Urinkonzentration auf die NaCl-Infusion, ebenfalls in mOsm/kg, verwendet. Dieser Vergleich wurde aus den entsprechenden Werten aller Probanden, bei denen ein Carter-Robbins-Test und ein 17-stündiger Durstversuch durchgeführt worden waren, ermittelt (Tab. 2-4,6). Verkürzte Durstversuche wurden nicht berücksichtigt, ebensowenig natürlich Carter-Robbins-Teste, die infolge ungenügender Ausgangsdiurese nicht zu verwertbaren Ergebnissen führten.

Es ergab sich, für alle Werte zusammengenommen, mit $r = 0,91$ eine recht enge Korrelation (s. Abb. 16).

2. Durstversuch gegenüber osmotischer Diurese:

Als Parameter für die osmotische Diurese diente hier der Wert für $T^c_{H_2O}$ vor ADH-Gabe, berechnet für eine Diurese von 20 ml/min, für den Durstversuch wiederum die größte erreichte Urinkonzentration. Wir errechneten aus den entsprechenden Werten aller Patienten, bei denen diese beiden Untersuchungen durchgeführt worden waren (s.Tab.2-4,8), einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,92$ (s.Abb. 17).





○ = Normalpersonen

\+ = Hypophysektomierte ohne } polyur. - polydipt. Syndrom

▲ = " mit }

△ = Pat. mit polyur. - polydipt. Syndrom anderer Genese

Abb. 16 und 17: Korrelation Durstversuch - Carter-Robbins-Test (Abb.16) und Durstversuch - Osmotische Diurese (Abb.17)
Einzelheiten im Text

3. Vergleich der drei Methoden in ihrer klinischen Wertigkeit:

Zur Beurteilung dieser Frage stellten wir die Ergebnisse der drei von uns verwendeten Methoden zum Nachweis eines Diabetes insipidus ausgehend vom Ergebnis des 17-stündigen Durstversuchs dar (Abb. 18).

Der Durstversuch ist naturgemäß wegen der relativ einfachen und den Patienten nicht so sehr belastenden Durchführung der zuerst anzuwendende Test und es erschien uns für die klinische Brauchbarkeit dieses Testes wichtig, festzulegen, wann die anderen, weit aufwendigeren Methoden anzuwenden sind. Selbstverständlich reicht der Durstversuch nicht aus, wenn die Frage einer zentralen bzw. renalen Genese des Diabetes insipidus zu entscheiden ist. Diese Frage wird aber durch therapeutische Maßnahmen (Ansprechen auf ADH-Gabe oder nicht) "ex iuvantibus" oder beim Carter-Robbins-Test geklärt.

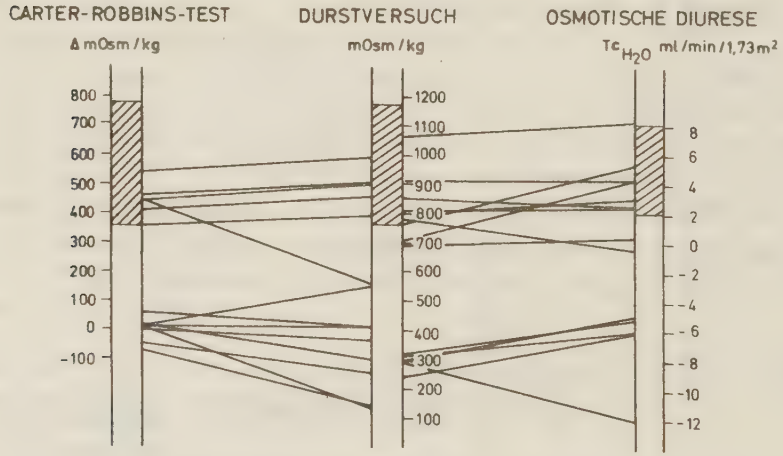


Abb. 18: Vergleich der drei zur Diagnostik eines Diabetes insipidus verwendeten Methoden:
Die Normalbereiche ($\bar{x} \pm 2s$) der in den 3 Methoden zur Beurteilung herangezogenen Parameter sind schraffiert dargestellt. Im Carter-Robbins-Test ist dies der Anstieg der Urinkonzentration (in ΔmOsm/kg) auf die 2,5 %ige NaCl-Lösung, im Durstversuch die größte erreichte Urinkonzentration (in mOsm/kg) nach 17stündigem Dursten und in der osmotischen Diurese der Wert von $T^c_{H_2O}$ vor ADH-Gabe bei einer Diurese von 20 ml/min. Die Ergebnisse desselben Pat. in zwei verschiedenen Testen sind jeweils durch Linien verbunden.

Bei deutlich pathologischen Konzentrationsleistungen von weniger als 400 mOsm/kg im Durstversuch wurde der Diabetes insipidus durch die beiden anderen Untersuchungsmethoden bestätigt (Abb. 18). Andererseits wurde bei Konzentrationsleistungen von über 700 mOsm/kg lediglich in einem Falle durch die osmotische Diurese ein diskreter ADH-Mangel aufgewiesen, wahrscheinlich nur durch die erhöhten Anforderungen der osmotischen Diurese, so daß also bei einer Konzentrationsleistung von mehr als 700 mOsm/kg im Durstversuch zumindest eine schwere Störung in der Regelung des Wasserhaushalts nicht besteht. Auch bei einem weiteren Patienten entsprach der etwas erniedrigten Konzentrationsleistung von 689 mOsm/kg ein erniedrigter Wert für $T^c_{H_2O}$ von 0,34 ml/min/1,73 m^2. Immerhin lag auch dieser Wert noch deutlich höher als die entsprechenden Werte bei Patienten mit "echtem" Diabetes insipidus.

Bei einer Konzentrationsleistung zwischen 400 und 700 mOsm/kg reicht dagegen der Durstversuch zur Diagnostik allein nicht aus (Abb. 15). Selbst bei unserem zahlenmäßig sehr kleinen Untersuchungsgut fanden sich nämlich zwei Patienten mit fast identischer Konzentrationsleistung von ca. 560 mOsm/kg, von denen der eine im Carter-Robbins-Test nicht auf die hypertone NaCl-Lösung ansprach, was die Diagnose des Diabetes insipidus bewies. Dagegen zeigte der andere im Carter-Robbins-Test normales Verhalten.

Diese Ergebnisse legen also folgendes diagnostisches Vorgehen beim Vorliegen eines polyurisch-polydiptischen Syndroms nahe: Als erste Untersuchung wird ein 17-stündiger Durstversuch durchgeführt, sofern keine Kontraindikation für einen Durstversuch, wie z.B. eine Niereninsuffizienz, vorliegt. Besonders bei Patienten mit manifestem polyurisch-polydiptischem Syndrom ist sorgfältige Überwachung nötig, um eine Exsikkose mit ihren Folgen zu vermeiden. Bricht der Patient den Durstversuch von sich aus ab, oder ist ihm von vornherein eine so lange Durstperiode nicht zuzumuten, so wird ein verkürzter Durstversuch von 6 - 8 Std. durchgeführt. Die Einhaltung der Versuchsbedingungen kann anhand der Abnahme des Körpergewichts, im Vergleich zur ausgeschiedenen Urinmenge, kontrolliert werden, bei Patienten mit Diabetes insipidus auch anhand des Anstiegs der Serumosmolalität.

Beträgt die höchste erreichte Urinkonzentration weniger als 400 mOsm/kg, so ist die Diagnose des Diabetes insipidus gesichert und eine weitere Untersuchung nicht erforderlich. Auch bei Konzentrationsleistungen von über 700 mOsm/kg ist ein weiterer Test nicht nötig, da dann in der überwiegenden Mehrheit der Fälle kein Diabetes insipidus vorliegt. Dadurch können lediglich Fälle eines leichten ADH-Mangels, deren Erkennung eher von wissenschaftlichem als klinischem Interesse ist, übersehen werden. Liegt dagegen die im Durstversuch erreichte höchste Urinkonzentration im Bereich von 400-700 mOsm/kg, muß einer der beiden anderen Tests durchgeführt werden. Es haben sich hierbei hinsichtlich der klinischen Aussagekraft bei uns keine Unterschiede zwischen Carter-Robbins-Test und osmotischer Diurese ergeben. Vom methodischen Aufwand her gesehen, bietet der Carter-Robbins-Test geringe Vorteile, da bei ihm, nicht dagegen bei der osmotischen Diurese, auf die Bestimmung der Serumosmolalität unter Umständen, z.B. bei sehr schlechten Venenverhältnissen, verzichtet werden kann. Ein weiterer Nachteil der osmotischen Diurese ist die Bedingung, daß der Patient 12 Stunden lang vor Versuchsbeginn dursten muß. Der methodische Vorteil der osmotischen Diurese dagegen besteht darin, daß hier nicht wie beim Carter-Robbins-Test eine Basisdiurese durch orale Wassergabe ausgelöst werden muß. Diese Untersuchung ist daher insbesondere bei hypophysektomierten Patienten dem Carter-Robbins-Test vorzuziehen, der hier aus den genannten Gründen einige Male zu methodischen Schwierigkeiten führte, während sich die osmotische Diurese in diesen Fällen immer auslösen ließ.

ZUSAMMENFASSUNG

1.) Ziel dieser Arbeit war es, aus dem Vergleich von drei indirekten Methoden zum Nachweis eines Diabetes insipidus, nämlich des 17-stündigen Durstversuches, des Carter-Robbins-Testes und der osmotischen Diurese, Richtlinien für das diagnostische Vorgehen bei einem polyurisch-polydiptischen Syndrom zu gewinnen. Wichtigstes diagnostisches Hilfsmittel war bei allen diesen Testen die kryoskopische Osmolalimetrie mit einem elektronischen Halbmikro-Osmometer.

2.) In Verbindung mit dieser Fragestellung untersuchten wir die Harnkonzentrierungsleistung bei Patienten, die an einem Hypophysentumor operiert worden waren, mittels der genannten drei Methoden. Ferner wurden 12 Patienten durch regelmäßige Messung der Urin- und Serumosmolalitätswerte während der ersten Tage nach Hypophysenoperation hinsichtlich des Auftretens von polyurischen Zuständen und der Möglichkeit ihrer früh- bzw. vorzeitigen Erkennung überwacht. Die Beobachtungen bei drei typischen Fällen wurden hierbei näher erläutert.

3.) Bei Patienten, bei denen in kurzem Abstand (2 - 10 Wochen) nach der Hypophysenoperation ein Durstversuch durchgeführt wurde, zeigte sich meist eine deutlich eingeschränkte Konzentrationsleistung gegenüber der von einem Normalkollektiv erzielten, obwohl klinisch kein polyurisch-polydiptisches Syndrom vorlag. Im Carter-Robbins-Test und in der osmotischen Diurese ergab sich hierbei in drei Fällen das Bild eines inkompletten Diabetes insipidus, bei ebenfalls fehlendem polyurisch-polydiptischem Syndrom.

4.) Insgesamt zeigten die hypophysenoperierten Patienten, bei denen klinisch kein polyurisch-polydiptisches Syndrom vorlag, mit einer im Durstversuch erzielten Konzentrationsleistung von 796 $\pm$ 119 mOsm/kg ($\bar{x} \pm s$) eine signifikante Einschränkung gegenüber einem Normalkollektiv mit einer Konzentrationsleistung von 972,6 $\pm$ 103 ($\bar{x} \pm s$). Die Serumosmolalität, für die wir einen Normalbereich von 277 bis 301 mOsm/kg ermittelt hatten, stieg bei beiden Gruppen während des Durstversuchs nicht an.

5.) Im Carter-Robbins-Test und der osmotischen Diurese zeigte die Gruppe der hypophysenoperierten Patienten ohne polyurisch-polydiptisches Syndrom, deren Operation schon längere Zeit zurücklag, in den zur Bewertung dieser Versuche herangezogenen Parametern Werte, die im Vergleich zu den Normalbereichen der Literatur eher in deren unterer Hälfte liegen. Nur ein Patient aus dieser Gruppe bot in der osmotischen Diurese das Bild eines inkompletten Diabetes insipidus bei fehlender klinischer Symptomatik.

6.) Von den Patienten mit einem polyurisch-polydiptischen Syndrom erreichten einige im Durstversuch gegenüber dem Serum hypertone Urinkonzentrationswerte, wobei drei Patienten über 500 mOsm/kg lagen. Die Serumosmolalität zeigte immer einen meist deutlichen Anstieg. Außer bei einem Patienten, der im Carter-Robbins-Test das Bild eines inkompletten Diabetes insipidus bei deutlich ausgeprägtem polyurisch-polydiptischem Syndrom bot und bei einem anderen, dessen Polydipsie sich durch den Ausgang des Durstversuches und des Carter-Robbins-Testes als psychogen erwies, ergaben sich im Carter-Robbins-Test und in der osmotischen Diurese eindeutig pathologische Befunde. In der osmotischen Diurese konnte eine Beziehung zwischen pathologischem Testergebnis und der Schwere des Diabetes insipidus, beurteilt nach der Ausscheidungsmenge pro Tag, festgestellt werden.

7.) Aus dem Vergleich der drei Methoden ergaben sich folgende Richtlinien für das Diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf Diabetes insipidus: Als erste Untersuchung wird ein Durstversuch durchgeführt. Beträgt die höchste erreichte Urinkonzentration weniger als 400 oder mehr als 700 mOsm/kg, so ist die Diagnose "Diabetes insipidus" gesichert bzw. widerlegt. Ein weiterer Test ist dann nicht mehr erforderlich, es sei denn zur Differenzierung zwischen zentralem und renalem Diabetes insipidus. Bei einer Konzentrationsleistung zwischen 400 und 700 mOsm/kg im Durstversuch ist dagegen zur endgültigen Klärung ein Carter-Robbins-Test oder eine osmotische Diurese durchzuführen. Die Vor- und Nachteile der beiden letzteren Methoden, die in der praktischen Durchführung und nicht in der Aussagekraft liegen, wurden erörtert.

LITERATURVERZEICHNIS

1) FRANK, E.:

Über Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus

Berl.klin.Wschr. 49, 393 (1912)

2) VAN DEN VELDEN, R.:

Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen

Klin.Wschr. 50, 2083 (1913)

3) FARINI, F.:

Über Diabetes insipidus und Hypophysentherapie

Wien.klin.Wschr. 26, 1867 (1913)

4) SCHARRER, E.:

Die Erklärung der scheinbar pathologischen Zellbilder im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis

Z.ges.Neurol.Psychiatr. 145, 462 (1933)

5) SCHARRER, E. und GAUPP, R.:

Neuere Befunde am Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Menschen

Z.ges.Neurol.Psychiatr. 148, 766 (1933)

6) SCHARRER, E. und SCHARRER, B.:

Neurosekretion

in Handbuch mikroskop.Anatomie, Bd VI/5, hsg. v. W.Möllendorf u. W. Bargmann Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954, S.953

7) GREVING, R.:

Beiträge zur Anatomie der Hypophyse und ihrer Funktion
I. Eine Faserverbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirnbasis (Tractus supraoptico-hypophyseus)

Dtsch.Nervenheilk. 89, 179 (1926)

8) PINES, I.L.:
Über die Innervation der Hypophysis cerebri II.Mitt. Über die Innervation des Mittel- und Hinterlappens der Hypophyse
Z.ges.Neurol.Psychiatr. 100, 123 (1925/26)

9) BARGMANN, W.:
Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse
Z.Zellforsch. 34, 610 (1949)

10) BARGMANN, W.:
Das Zwischenhirn-Hypophysensystem
Berlin, 1954

11) BARGMANN, W. und KNOOP, A.:
Elektronenmikroskopische Beobachtungen an der Neurohypophyse
Z.Zellforsch. 46, 242 (1957)

12) BARGMANN, W.:
Über neuroendokrine Zwischenhirnsysteme
Freiburger Universitätsreden, Heft 42 (1967)

13) DU VIGNEAUD, V., LAWLER, H.C. and POPENOE, E.A.:
Enzymatic clearage of glycinamide from vasopressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary
J.Amer.Chem.Soc. 75, 4880 (1953 b)

14) DU VIGNEAUD, V., RESSLER, C. and TRIPPETT, S.:
The sequence of amino acids in oxytocin with a proposal for the strucuture of oxytocin
J.biol.Chem. 205, 949 (1953 c)

15) DU VIGNEAUD, V., GISH, D.T. and KATSOYANNIS, P.G.:
A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine-vasopressin
J.Amer.Chem.Soc. 76, 4751 (1954)

16) CZACZKES, J.W., KLEEMAN, C.R. and KORNIG, M.:
Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma
J.clin.Invest. 43, 1625 (1964 a)

17) HEINTZ, R., DREWS, E.F., DREWS, G. und BRASS, H.:
Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Plasmas an antidiuretischem Hormon mit einer verbesserten Methode zum Hormonnachweis
Klin.Wschr. 42, 771 (1964)

18) DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen
6. Aufl. 1960, S. 697

19) VERNEY, E.B.:
Croonian lecture: Antidiuretic hormone and the factors which determine its release
Proc.R.Soc.B.Lond., 135, 25 (1947)

20) GANONG, W.F.:
Review of medical physiology
Los Altos, California, 2nd ed. (1965)

21) KUHN, W. und RYFFEL, K.:
Herstellung konzentrierter Lösungen aus verdünnten durch bloße Membranwirkung: Ein Modellversuch zur Funktion der Niere
Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem. 276, 145 (1942)

22) WIRZ, H., HARGITAY, B. und KUHN, W.:
The concentration process in mammalian kidney located by a microcryoscopic method
XVIIIth Congr.Int.Physiol. Kopenhagen 1950

23) WIRZ, H., HARGITAY, B. und KUHN, W.:
Lokalisierung des Konzentrationsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie
Helv.physiol.pharmacol.Acta 9, 196 (1951)

24) SMITH, H.W.:
The kidney; structure and function in health and disease
New York 1951

25) BRODSKY, W.A., REHM, W.S., DENNIS, W.H. and MILLER, D.G.:
Thermodynamic analysis of the intracellular osmotic gradient hypothesis of active water transport
Science 121, 302 (1955)

26) BUCHBORN, E.:
Störungen der Harnkonzentrierung
in: Handbuch d.inn.Med. VIII/1
Berlin-Heidelberg-New York 1968

27) SCHWARTZ, I.L. and LIVINGSTON, L.M.:
Cellular and molecular aspects of the antidiuretic action of vasopressins and related peptides
Vitamins Hormones (NY) 22, 261 (1964)

28) ORLOFF, J. and HANDLER, J.S.:
Cellular mode of action of antidiuretic hormone
Amer.J.Med. 36, 686 (1964 b)

29) RODECK, H.:
Die Störungen der hypothalamoneurohypophysären Regulation des Wasserhaushaltes
Wien.klin.Wschr. 69, 471 (1957)

30) IRMSCHER, K.:
Zur Klinik des Diabetes insipidus
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1967

31) HENDRY, E.B.:
Osmolarity of human serum and of chemical solutions of biologic importance
Clin.Chem. 7, 156 (1962)

32) DASHE, A.M., CRAMM, R.E., CRIST, C.A., HABENER, J.F. and SOLOMON, D.H.:

A water deprivation test for the differential diagnosis of polyuria

J.Amer.med.Ass. 185, 699 (1963)

33) OLMSTEAD, E.G. and ROTH, D.A.:

The relationship of serum sodium to total serum osmolarity: a method of distinguishing hyponatremic states

Am.J.med.Sci. 233, 392 (1957)

34) BERLINER,R.W., and DAVIDSON, D.G.:

Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormones

J.clin.Invest.36, 1416 (1957)

35) KLEEMAN, C.R., MAXWELL, M.H. and ROCKNEY, R.:

Production of hypertonic urine in humans in the probable absence of antidiuretic hormone (ADH)

Proc.Soc.exp.Biol. 96, 189 (1957)

36) VOLHARD, F.:

Über die funktionelle Unterscheidung der Schrumpfnieren

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 27, 735 (1910)

37) BOCK, K.D. und KRECKE, H.-J.:

Der Konzentrationsversuch als klinische Nierenfunktionsprobe

Dtsch.Arch.klin.Med. 204, 499 (1957)

38) VON KORANYI, A.:

Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten

Z.klin.Med. 33, 1 (1897) und 34, 1 (1898)

39) CORCORAN, A.C.:
Electrometric Urinometry: a note on comparative determinations of urinary osmolarity and specific gravity
J.Lab.clin.Med. 46, 141 (1955)

40) SCHOEN, E.J., YOUNG, G. and WEISSMANN, A.:
Urinary specific gravity versus total solute concentration: A critical comparison
J.Lab.clin.Med. 54, 277 (1959)

41) ISAACSON, L.C.:
Urinary osmolality and specific gravity
Lancet 1959 I, 72

42) JACOBSON, M.H., LEVY, S.E., KAUFMAN, R.M., GALLINEK, W.E. and DONNELLY, O.W.:
Urine osmolality: A definitive test of renal function
Arch.Intern.Med. 110, 83 (1962)

43) MILES, B.E., PATON, A. and DE WARDENER, H.E.:
Maximum urine concentration
Brit.med.J. 1954 II, 901

44) ISAACSON, L.C.:
Urinary osmolality in thirsting normal subjects
Lancet 1960 I, 467

45) COGGINS, C.H. and LEAF, A.:
Diabetes insipidus
Am.J.Med. 42, 807 (1967)

46) FRANK, M.N., DREIFUS, L.S., RARICK, F. and BELLET, S.:
Urinary osmolar concentration in the hydropenic state as a measure of renal tubular function: a test for early renal impairment: preliminary report
Amer.J.med.Sci. 233, 121 (1957)

47) PRICE, J.D.E. and LAUENER, R.W.:
Serum and urine osmolalities in the differential diagnosis of polyuric states
J.clin.Endocr. 26, 143 (1966)

48) DIES, F., RANGEL, S. and RIVERA, A.:
Differential diagnosis between diabetes insipidus and compulsive polydipsia
Ann.intern.Med. 54, 710 (1961)

49) GILMAN, A. and GOODMAN, L.:
The secretory response of posterior pituitary to the need for water conservation
J.Physiol. 90, 113 (1937)

50) INGRAM, W.R., LADD, L. and BENBOW, J.T.:
The excretion of anti-diuretic substance in its relation to the hypothalamico-hypophyseal system in cats
Amer.J.Physiol. 127, 544 (1939)

51) CHAMBERS, G.H., MELVILLE, E.V., HARE, R.S. and HARE, K.:
Regulation of the release of pituitrin by changes in the osmotic pressure of the plasma
Amer.J.Physiol. 144, 311 (1945)

52) HICKEY, R.C. and HARE, K.:
The renal excretion of chloride and water in diabetes insipidus
J.clin.Invest. 23, 768 (1944)

53) CARTER, A.C. and ROBBINS, J.:
The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia
J.clin.Endocr. 7, 753 (1947)

54) MARTIN, M.:
Combined anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. Studies of body fluid spaces and renal function
J.clin.Invest. 38, 882 (1959)

55) GARROD, O. and BURSTON, R.A.:
The diuretic response to ingested water in Addison's disease and panhypopituitarism and the effect of cortisone thereone
Clin.Sci. 11, 113 (1952)

56) MOSES, A.M. and STREETEN, D.H.P.:
Differentiation of polyuric states by measurement of responses to changes in plasma osmolality induced by hypertonic saline infusions
Amer.J.Med. 42, 368 (1967)

57) BARLOW, E.D. and DE WARDENER, H.E.:
Compulsive water drinking
Quart.J.Med. 28, 235 (1959)

58) MC CANCE, R.A.:
The excretion of urea, salts and water during periods of hydropenia in man
J.Physiol. (Lond.) 104, 196 (1945)

59) WESSON jr., L.G. and ANSLOW jr., W.P.:
Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog
Amer.J.Physiol. 153, 465 (1949)

60) BALDWIN, D.S., BERMAN, H.J. and HEINEMAN, H.O.:
Urinary concentrating process during antidiuresis in renal disease
J.clin.Invest. 33, 917 (1954)

61) ZAK, G.A., BRUN, C. and SMITH, H.W.:
The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during the antidiuretic state
J.clin.Invest. 33, 1064 (1954)

62) RAPOPORT, S., WEST, C.D., BRODSKY, W.A. and MACKLER, B.:
Urinary flow and excretion of solute during osmotic diuresis in hydropenic man
Amer.J.Physiol. 156, 433 (1949)

63) WESSON jr., L.G.:
Electrolyte excretion in the dog
Meth.med.Res. 1952, 175

64) WESSON jr., L.G. and ANSLOW jr., W.P.:
Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis
Amer.J.Physiol. 170, 255 (1952)

65) BOYARSKY, S. and SMITH, H.W.:
Renal concentrating operation at low urine flows
J.Urol. (Baltimore) 78, 511 (1957)

66) FÜHR, J., KACZMARCZYK, J. und KRÜTTGEN, C.-D.:
Eine einfache kolorimetrische Methode zur Insulinbestimmung für Nieren-Clearance-Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern
Klin.Wschr. 33, 729 (1955)

67) KIMBEL, K.H.:
Eine Mikromethode zur Bestimmung der p-Amino-Hippursäure aus dem Kapillarblut
Klin.Wschr. 32, 566 (1954)

68) LIPSETT, M.B., MAC LEAN, J.P., WEST, D.C., LI, M.C. and PEARSON, O.H.:
An analysis of the polyuria induced by hypophysectomie in man
J.clin.Endocr. 16, 183 (1956)

69) RANDALL, R.V., CLARK, E.C., DODGE jr., H.W. and LOVE, J.G.:
Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and the hypothalamus
J.clin.Endocr. 20, 1614 (1960)

70) MERTENS, H.G. und BRUNE, G.:
Untersuchungen über die hormonale Regulation des Wasser-, Natrium- und Kaliumhaushalts beim Menschen. I.Mitteilung: Ergebnisse bei vollständigem Ausfall des Hypophysenvorder- und hinterlappens
Klin.Wschr. 36, 1071 (1958)

71) LIPSETT, M.B. and PEARSON, O.H.:
Further studies of diabetes insipidus following hypophysectomy in man
J.Lab.clin.Med. 49, 190 (1957)

72) EPSTEIN, F.H., KLEEMAN, C.R. and HENDRIKX, A.:
The influence of bodily hydration on the renal concentrating process
J.clin.Invest. 36, 629 (1957)

73) BUCHBORN, E., EDEL, H. und ANASTASAKIS, S.:
Zur Endokrinologie des distalen Nephrons, I. Mitteilung
Klin.Wschr. 37, 347 (1959)

74) KLÜTSCH, K., HEIDLAND, A., FOERTH, H. und VON PARISH, E.:
Quantitative Erfassung der Konzentrationsschwäche bei Pyelonephritis
Med.Welt 1965, 585

75) FALKHEDEN, Th. and SJÖGREN, B.:
Extracellular fluid volume and renal function in pituitary insufficiency and acromegaly
Acta endocr. (Kbh.) 46, 80 (1964)

76) LINKE, A. und DOWLATABADI, H.:
Nierenfunktion und extrazelluläre Flüssigkeit bei Diabetes insipidus
Klin.Wschr. 36, 78 (1958)

LEBENSLAUF

Ich wurde am 11. Mai 1944 als Sohn des Glasmalers August Georg Hirsch († 1945) und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Leser, in Marktoberdorf/Allgäu geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Marktoberdorf von 1950 - 1955 war ich von 1955 - 1964 Schüler des Humanistischen Gymnasiums in Kaufbeuren, wo ich im Juli 1964 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich zunächst mit dem Studium der Germanistik und Romanistik an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach zwei Semestern wechselte ich zum Studium der Medizin über. Das Vorphysikum legte ich nach dem Sommersemester 1966, das Physikum nach dem Wintersemester 1967/68 ab. Nach 11 Semestern bestand ich am 2. August 1971 das medizinische Staatsexamen.

Seit 1. 9. 1971 bin ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Marktoberdorf tätig.